MERCI DE BIEN VOULOIR ETEINDRE VOS TELEPHONES MOBILES

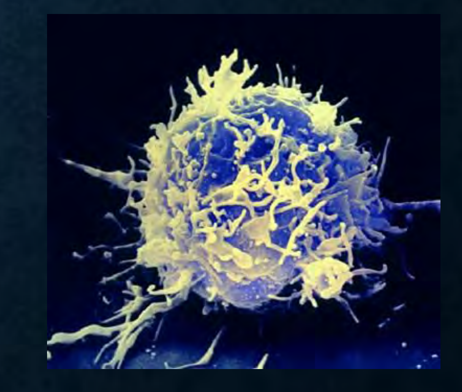
LES LYMPHOCYTES T ET TCR

Prof. M. GHAFFOR

Laboratoire d' Immunologie – Faculté de Médecine d'Alger

Laboratoire Central de Biologie Médicale – CHU Béni-Messous- Alger

Email: medecine.3a@gmail.com



INTRODUCTION

Système Immunitaire :

Réseau d'opérateurs traitant des informations

Branche afférente de **reconnaissance** de l'antigène

Branche efférente, **effectrice**, d'élimination de l'antigène

Deux modes de traitement de l'information entre les différents acteurs cellulaires :

- **Contact cellulaire direct** : interactions spécifiques **couples ligand/récepteur** (ex. CD28/B7, CD40/CD40L, Fas/FasL…)
- **Interaction spécifique médiateur/récepteur** [ex. antigène/récepteur d'antigène (TCR ou immunoglobuline), cytokine/récepteur de cytokine]

Cellules de l'immunité:

Origine : **la moelle osseuse**

Patrouillent à l'intérieur du réseau des **circulations sanguines et lymphatiques**

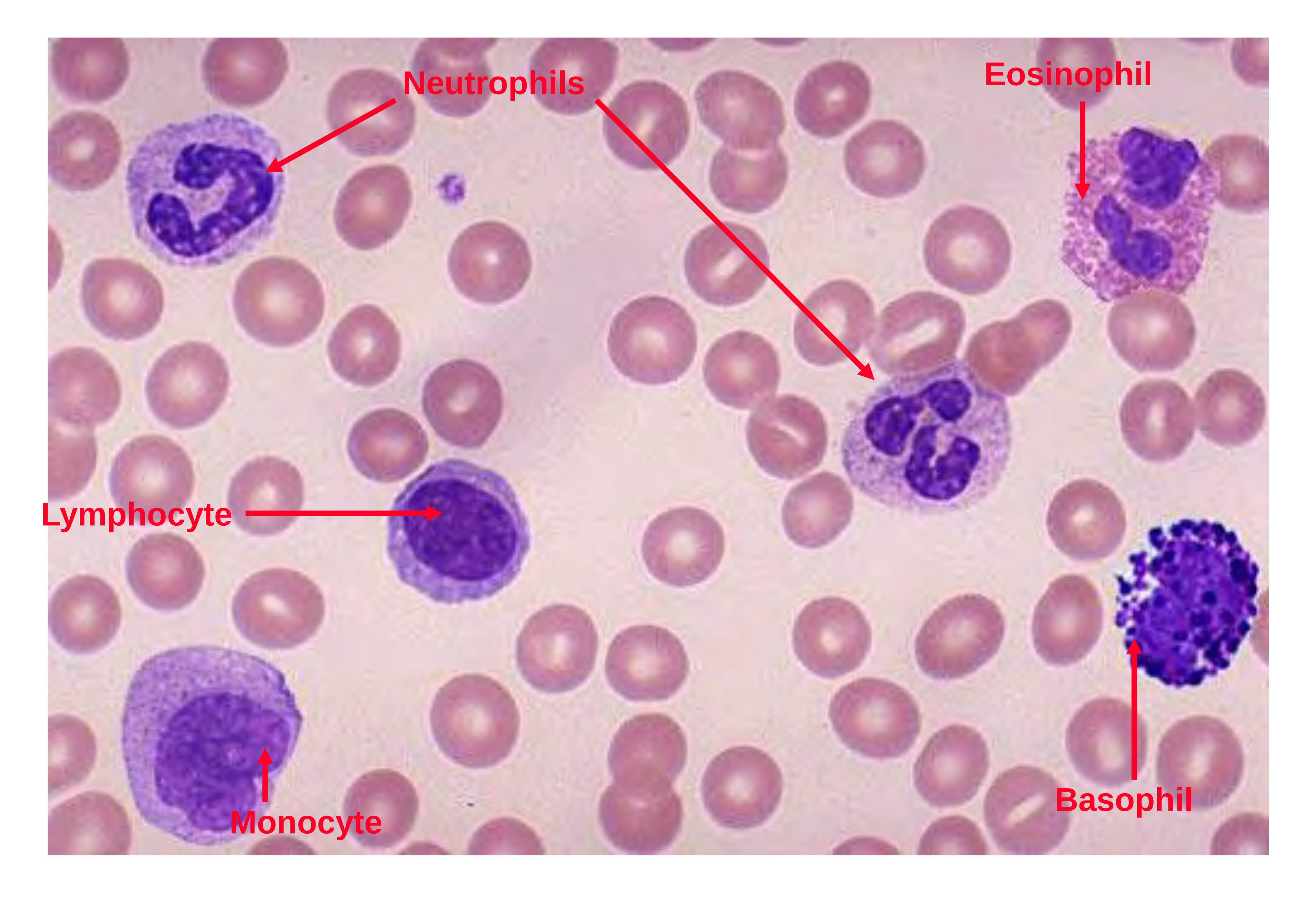
Traversent les **organes lymphoïdes** : sites privilégiés de la rencontre avec l'Ag

- Chaque type cellulaire est équipé de **molécules membranaires** et de **molécules sécrétées** lui permettant d'accomplir ses fonctions en relation avec les cellules voisines.

Ces molécules sont autant de ***marqueurs phénotypiques permettant de caractériser ces cellules.***

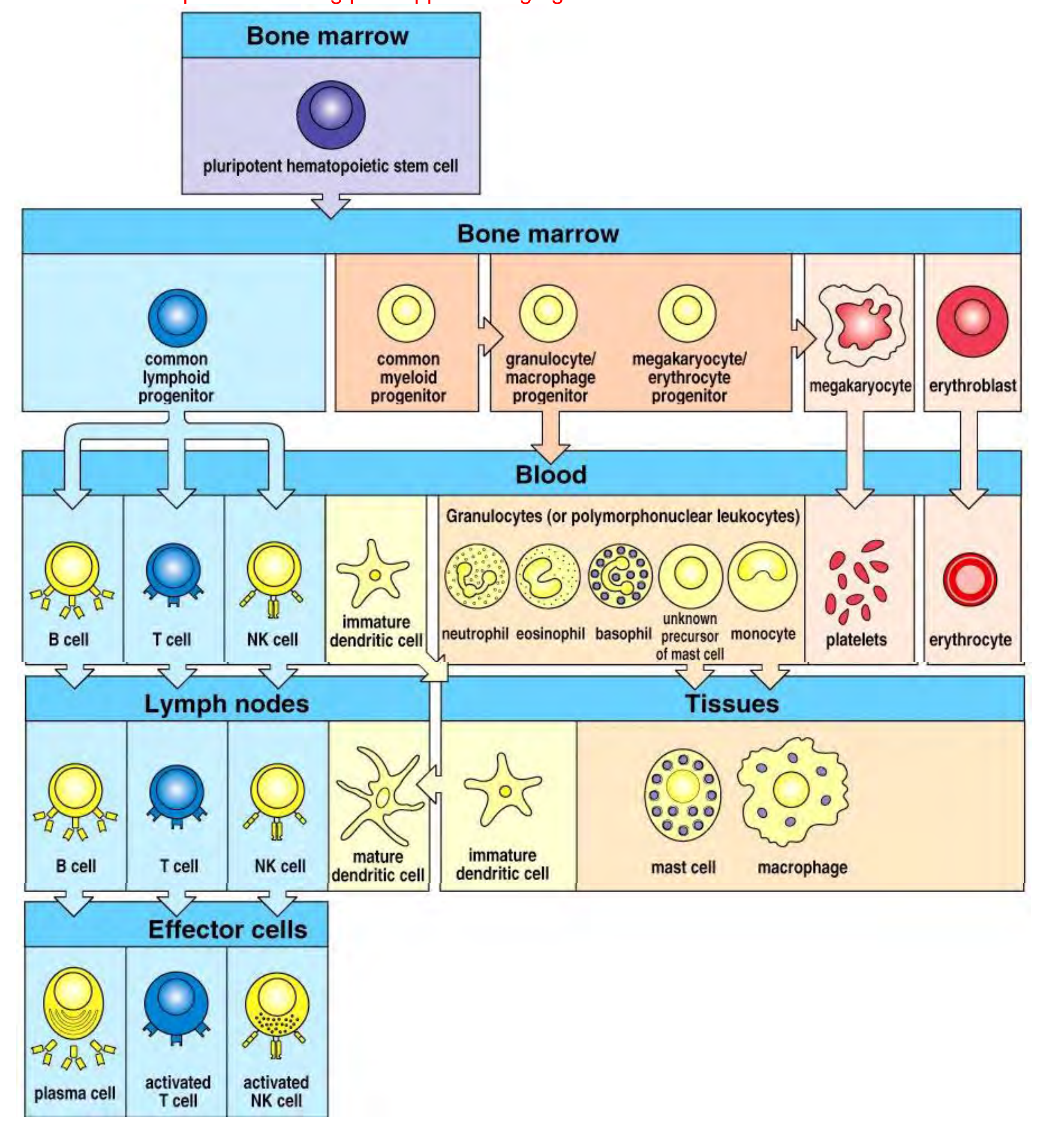
CELLULES IMPLIQUEES DANS LA R.I.

- **R.I. :**
  - Spécificité pour l'Ag
  - Support de cette spécificité : cellules lymphoïdes
  - Récepteurs pour l'Ag
- **Deux familles principales de cellules lymphoïdes**
  - **Ly T** issus de M.O. avec maturation dans le thymus
    - Immunité cellulaire
      - Régulation
      - HSR
  - **Ly B** issus de M.O. avec maturation extra-thymique (B.F.)
    - Immunité humorale
      - Production d'Ac
- **Cellules accessoires** : Ag + Ly T ou B quiescents ⇒ prolifération
- **Cellules N.K.** :
  - pas de récepteurs membranaires spécifiques pour Ag
  - rôle dans l'immunité anti-tumorale et anti-virale

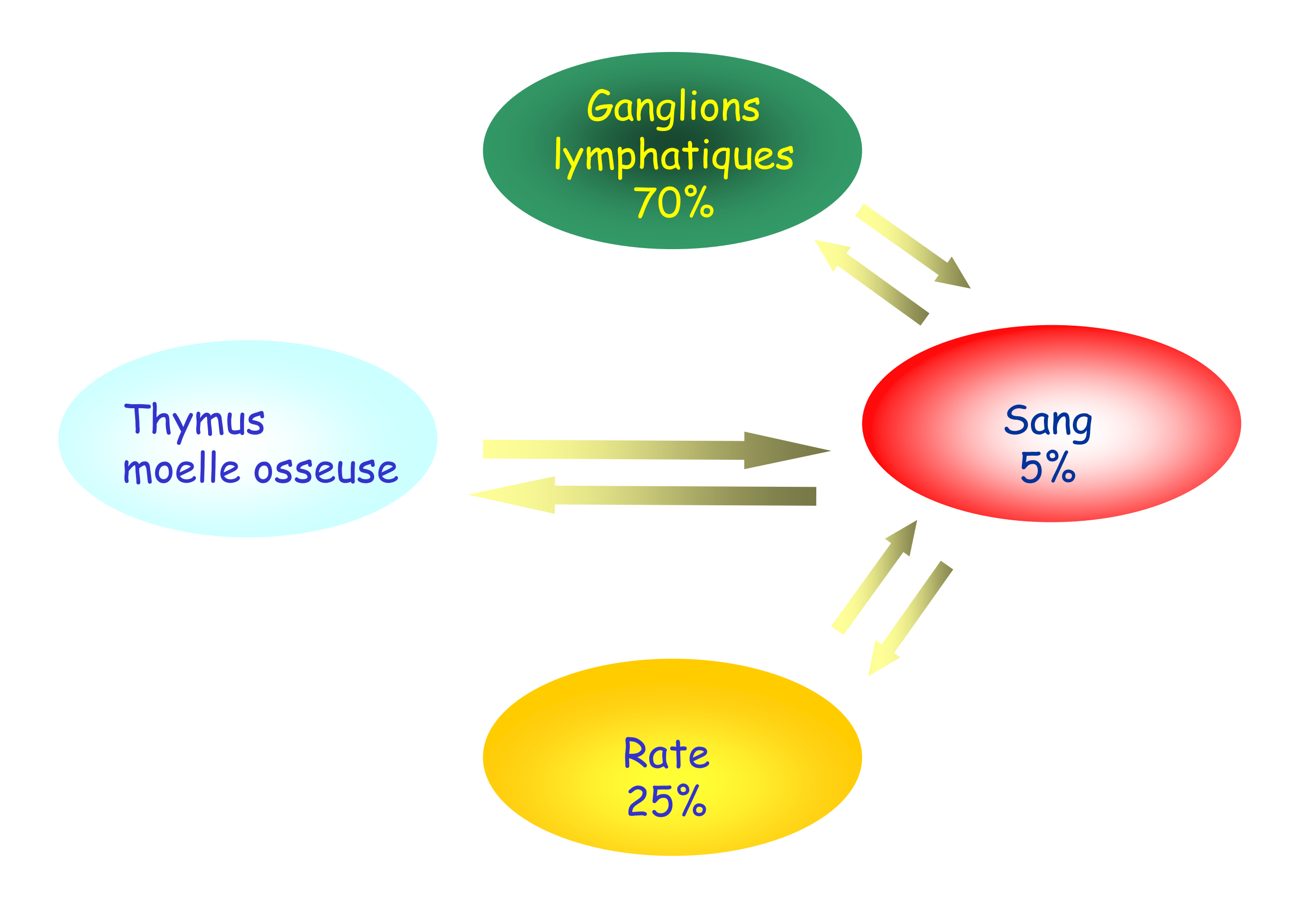


- from http://medstat.med.utah.edu/WebPath/HEMEHTML/HEME100.html

Basophils and Mast Cells	Neutrophils	Eosinophils	Monocytes and Macrophages	Lymphocytes and Plasma Cells	Dendritic Cells
Rare	50-70%	1–3%	1–6%	20–35%	NA


Bone marrow
pluripotent hematopoietic stem cell
Bone marrow
common lymphoid progenitor
common myeloid progenitor
granulocyte/ macrophage progenitor
megakaryocyte/ erythrocyte progenitor
megakaryocyte
erythroblast
Blood
B cell
T cell
NK cell
immature dendritic cell
Granulocytes (or polymorphonuclear leukocytes)
neutrophil
eosinophil
basophil
unknown precursor of mast cell
monocyte
platelets
erythrocyte
Lymph nodes
B cell
T cell
NK cell
mature dendritic cell
Tissues
immature dendritic cell
mast cell
macrophage
Effector cells
plasma cell
activated T cell
activated NK cell

Répartition lymphocytaire



LES LYMPHOCYTES
Cellules support de la réponse adaptative

DISTRIBUTION

20-30% (1500 – 4000/µL) des leucocytes du sang

Lymphopénie : **< 1500/ µL** ; **Lyphocytose** : **>5000/ µL** ; Pool corporel : **10^{12}** (adulte)

4 sites principaux : **M.O., Thymus, O.L.P.**(ganglions, rate), **surfaces muqueuses**

Cellule souche qui migre dans les ***organes lymphoïdes primaires*** (M.O et thymus) où:

- Acquisition de leur ***récepteur spécifique pour l'Ag*** (mécanismes de recombinaison génétique)
- Acquisition **indépendante de l'Ag** avec mort par ***apoptose*** de nombreuses cellules **(réarrangements non fonctionnels)**

Les ***lymphocytes matures*** quittent les organes lymphoïdes primaires :

- **Ly naïfs** car n'ayant pas encore rencontré l'Ag spécifique
- **Patrouillent** dans la circulation sanguine

Colonisation des organes lymphoïdes secondaires et surfaces muqueuses (sites de rencontre avec l'Ag)

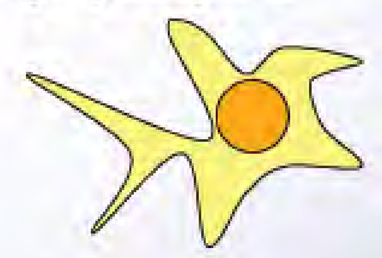
Recirculation des Ly entre organes lymphoïdes secondaires et sang **(propriété fondamentale)**

Cellules Immunocompétentes

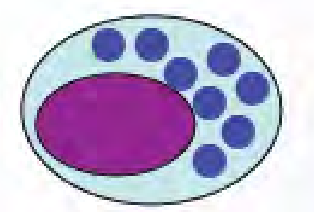
IMMUNITE NON SPECIFIQUE	IMMUNITE SPECIFIQUE
➢ Monocytes, macrophages, polynucléaires	➢ Cellules présentatrices d'antigène - macrophage - cellules de langherans - cellules dendritiques - lymphocyte B







➢ Lymphocytes NK





➢ Lymphocytes T

➢ Lymphocytes B

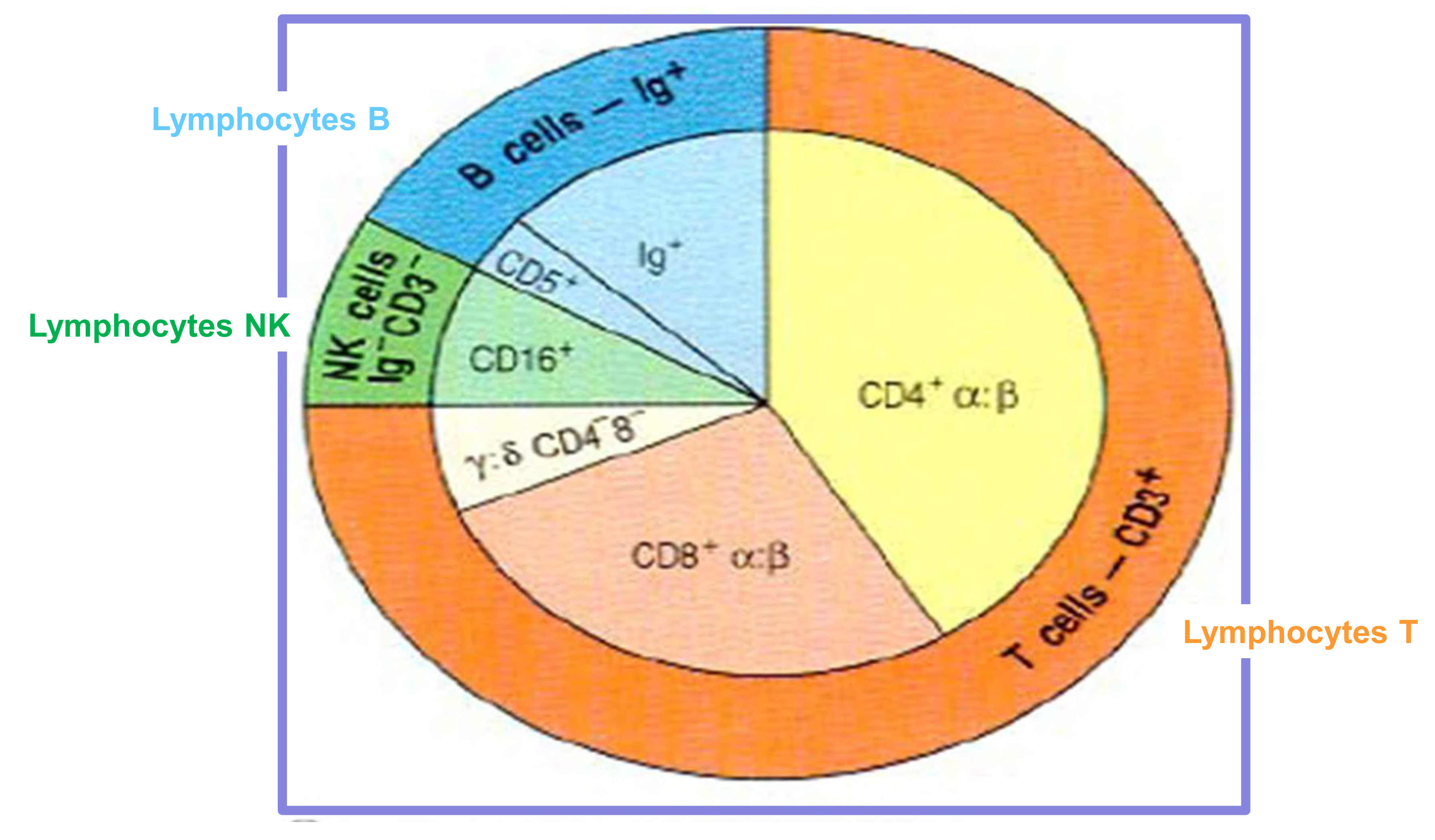


ACTION IMMEDIATE	**ACTION RETARDEE, MEMOIRE**

LES LYMPHOCYTES
Cellules support de la réponse adaptative

MORPHOLOGIE

- Jusqu'à fin des années 50:
  - Petite cellule du sang sans caractéristique particulière en m.o. et sans fonction connue
- Effet de la **thymectomie** sur la R.I. en fonction de l'âge:
  - nouveau-né : troubles majeurs (infections virales, mycotiques, à germes intracellulaires)
  - Adulte : délai d'apparition beaucoup plus tardif et sévérité moindre
- Thymectomie néonatale et bursectomie néonatale chez le poulet :
  - 2 s/populations de Ly
    - les **Ly T** et les **Ly B** *(pas de différences morphologiques en m.o.)*
- Dichotomie constatée également en clinique humaine:
  - Agammaglobulinémie **De Bruton**
  - Syndrome de **Di-George**



- Les lymphocytes constituent une population cellulaire hétérogène.
- Les Ly T sont majoritaires, formés de plusieurs sous-populations
- Elément central du système immunitaire
- Le Ly T est le support de l'immunité spécifique à médiation cellulaire

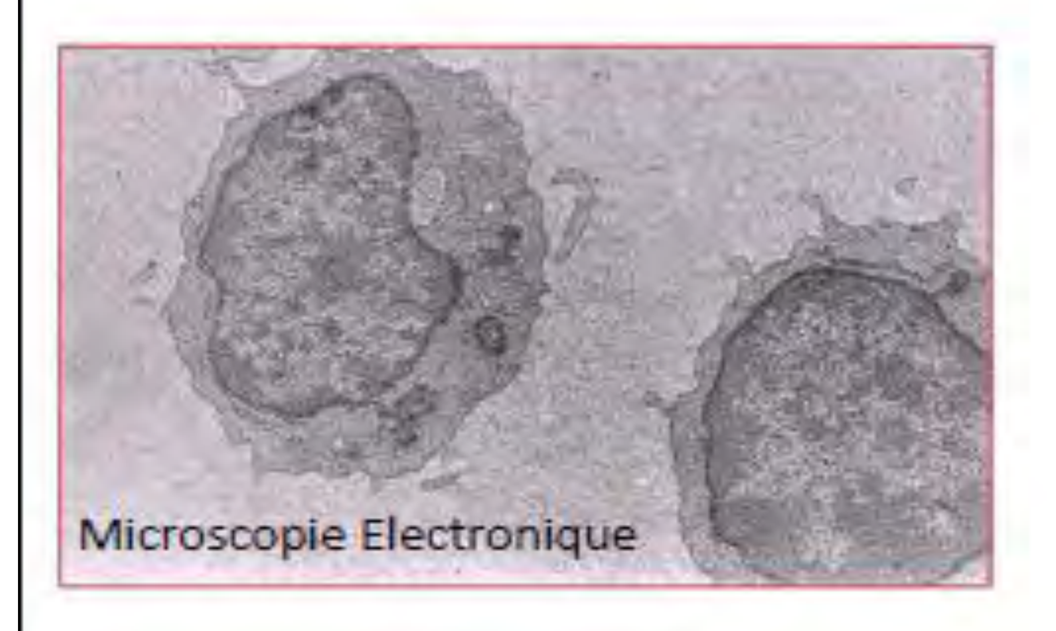
Répartition tissulaire des populations lymphocytaires

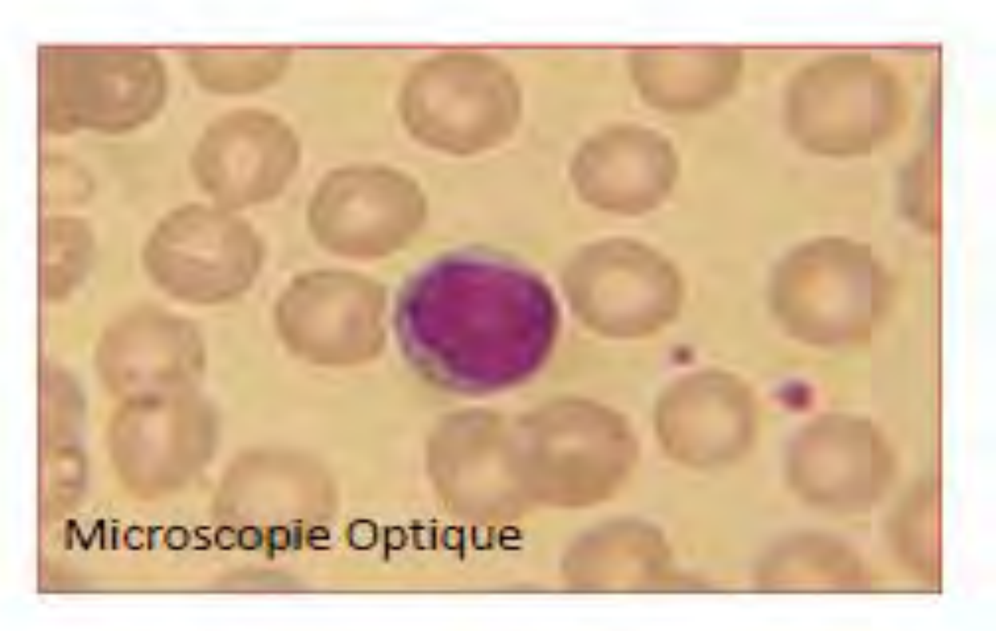
	Lymphocytes T	Lymphocytes B	Lymphocytes NK
Sang périphérique	70-80 %	10-15 %	10-15 %
Moelle osseuse	5-10 %	80-90 %	5-10 %
Thymus	99 %	<1 %	<1%
Ganglions	70-80 %	20-30 %	<1 %
Rate	30-40 %	50-60 %	1-5 %

LES LYMPHOCYTES

CARACTERISTIQUES

A/- Morphologie:


Microscopie Electronique


Microscopie Optique

En MO : cellules ovoïdes nucléées, d'environ 7 µm de diamètre avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé.
Les lymphocytes T et B ne se distinguent pas morphologiquement même en M.E.
Ils sont différenciés grâce à l'immunophénotypage par la mise en évidence de marqueurs de surface spécifiques . (CD Cluster of Differenciation)

LES LYMPHOCYTES
Cellules support de la réponse adaptative

Microscopie optique

May-Grünwald-Giemsa : selon la morphologie (taille et contenu cytoplasmique) :

- **des petits lymphocytes**
- **des grands lymphocytes**

Les petits lymphocytes :

- Petites cellules de 6 – 9 µ de ∅. 200 - 300μ^3 ,
- Noyau ovalaire occupant les 9/10ème de la cellule, très dense,
- Chromatine sombre condensée, signe de faible activité transcriptionnelle
- **Absence de réticulum endoplasmique rugueux**


Petit lymphocyte

LES LYMPHOCYTES
Cellules support de la réponse adaptative

Les grands lymphocytes

1) Les grands lymphocytes granuleux (LGL)

Cellules de 9 – 15 µ de ∅. 300 - 900μ^3

Noyau: central ou légèrement excentré, plus foncé, entouré d'une mince couronne cytoplasmique. Chromatine en motte et nucléoles peu visibles

Cytoplasme : basophile avec quelques granulations (1 à 6).

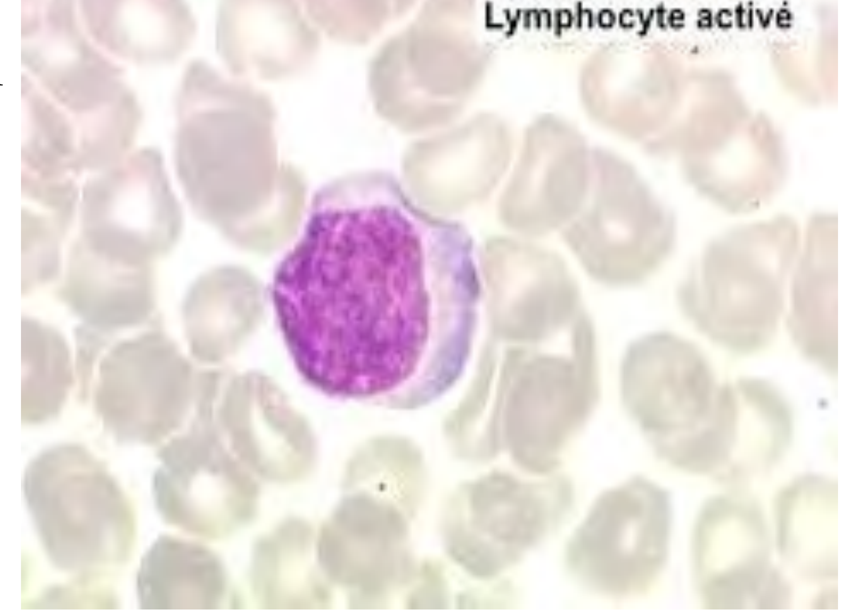
Ces LGL (Large Granular Lymphocytes) expriment des fonctions cytotoxiques **(Ly T cytotoxiques et cellules "Natural Killer")**



Lymphocyte à grains

LES LYMPHOCYTES
Cellules support de la réponse adaptative

2) Les lymphoblastes : Cellules activées



Précurseurs des lymphocytes matures, observés après stimulation in-vivo ou in-vitro

Grandes cellules de 15 – 20 μ de ∅,

Noyau : ovalaire, arrondi, réniforme, rose clair. Chromatine fine, nuageuse, avec un ou deux nucléoles

Cytoplasme : basophile à renforcement périphérique, garni de ribosomes témoins d'une intense activité de synthèse. Présence d'un corps de Gall.

La cellule se divise avec 2 – 4 cycles cellulaires par jour pendant 3 – 5 jours.

Le lymphocyte d'origine peut ainsi donner naissance rapidement à mille cellules filles

LES LYMPHOCYTES
Cellules support de la réponse adaptative

Microscopie à contraste de phase : étude des mouvements des cellules.

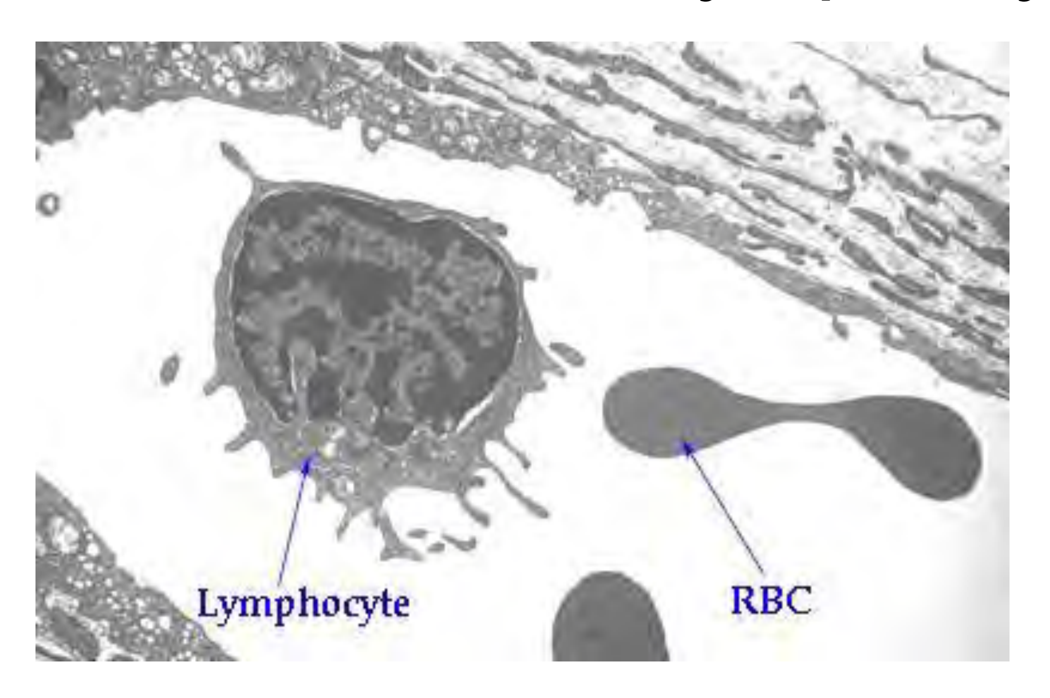
- Sphériques, pas d'étalement sur une surface.
- Capables d'adhérer à d'autres cellules **(adhésines)**
- **Péripolèse :** doués de capacité de ramper autour d'autres cellules
- **Empolèse :** capacité de pénétrer à l'intérieur en créant des brèches
- **Diapédèse :** circulent entre les compartiments sanguins et tissulaires.

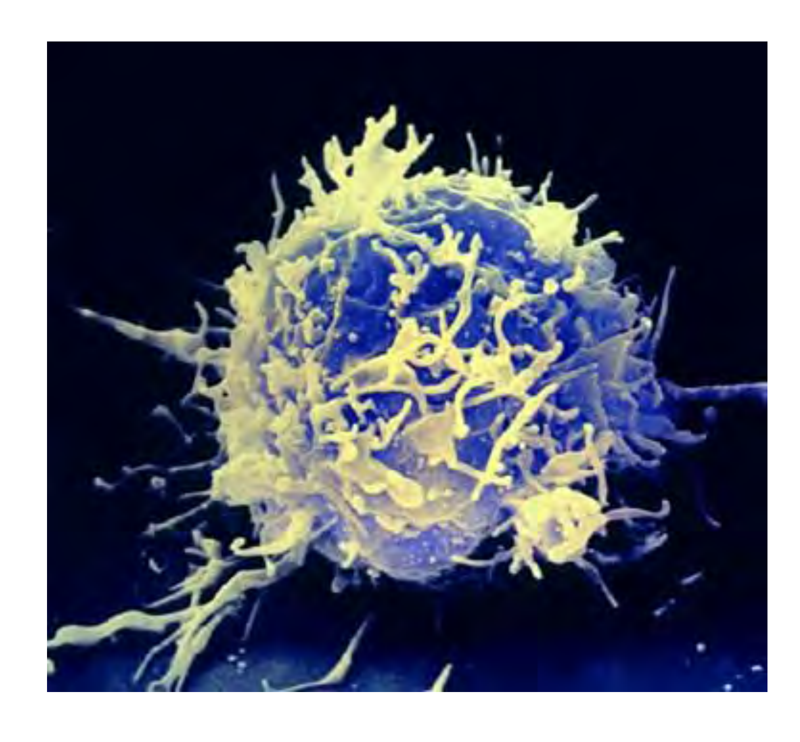
LES LYMPHOCYTES
Cellules support de la réponse adaptative

Microscopie électronique :

- Pauvreté en organites intracellulaire confirmée
- Nucléoles non visibles en m.o.
- **Les grands lymphocytes granuleux**
  - Noyau clair, encoché au niveau du centre, avec le plus souvent 2 nucléoles
  - Petit appareil de Golgi
  - Cytosquelette et ergastoplasme peu développés
  - Ribosomes et polysomes peu nombreux
- **Les petits lymphocytes**
  - Encore plus pauvres en organites intracellulaires que les LGL
  - Microscopie électronique à balayage
    - Ne permet pas de différencier les Ly T des LyB
  - Pas de phagocytose mais pinocytose

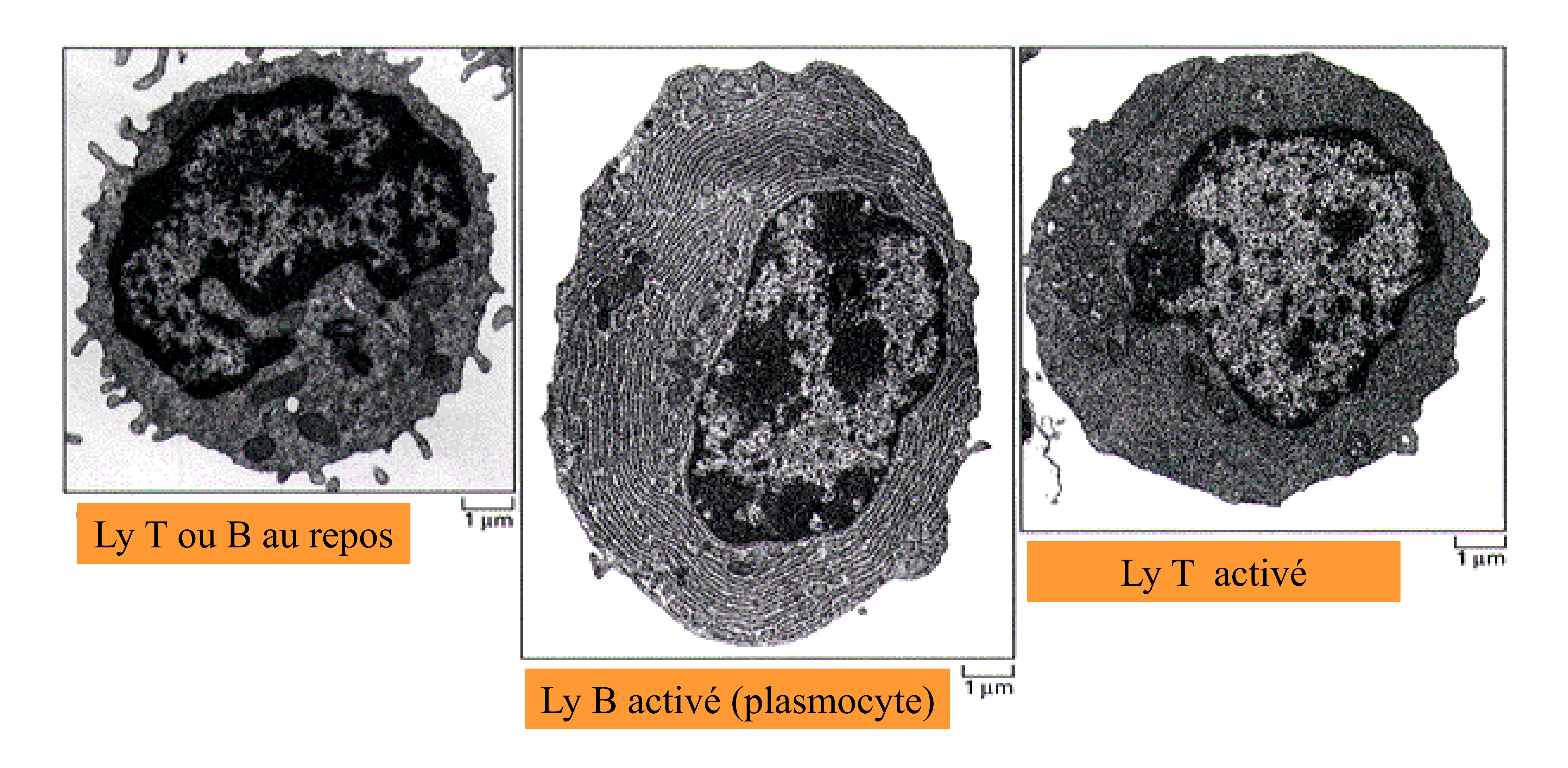
Le Lymphocyte en M.E.





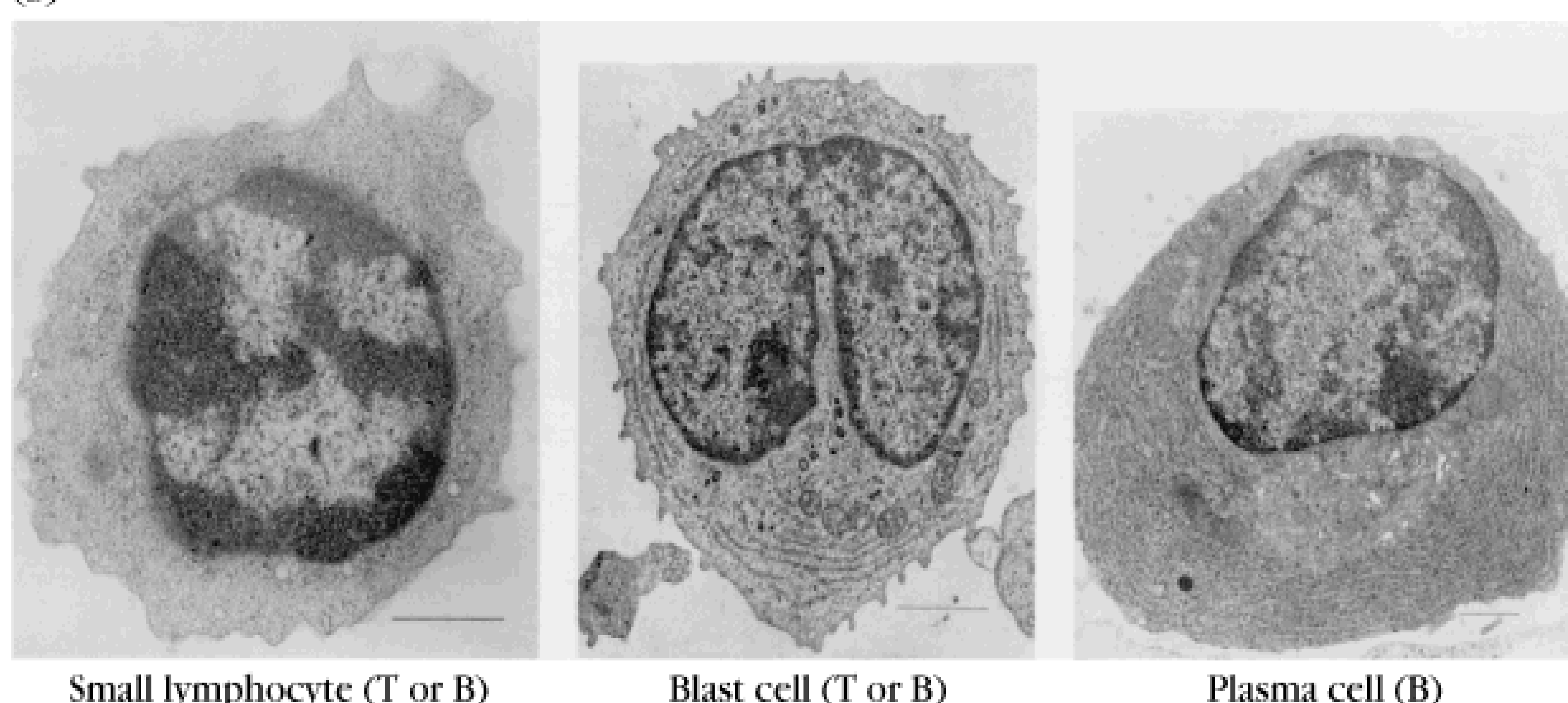
- Responsables de la reconnaissance spécifique de l'Ag, de l'apprentissage et de la mémoire immunologique.
- Types: **B** (~20%), **T** helper (~53%) et **T** cytotoxic (Killer ~27%).
- Lymphocytes **naïfs:** petits et inactifs.
- Après stimulation antigénique: les Ly augmentent de taille, se divisent plusieurs fois puis exercent leurs fonctions **effectrices, meurent** ou deviennent des cellules **mémoires**.

Activation des lymphocytes T et B



Lymphocytes can have a different appearance at different stages of activation and differentiation.

(b)



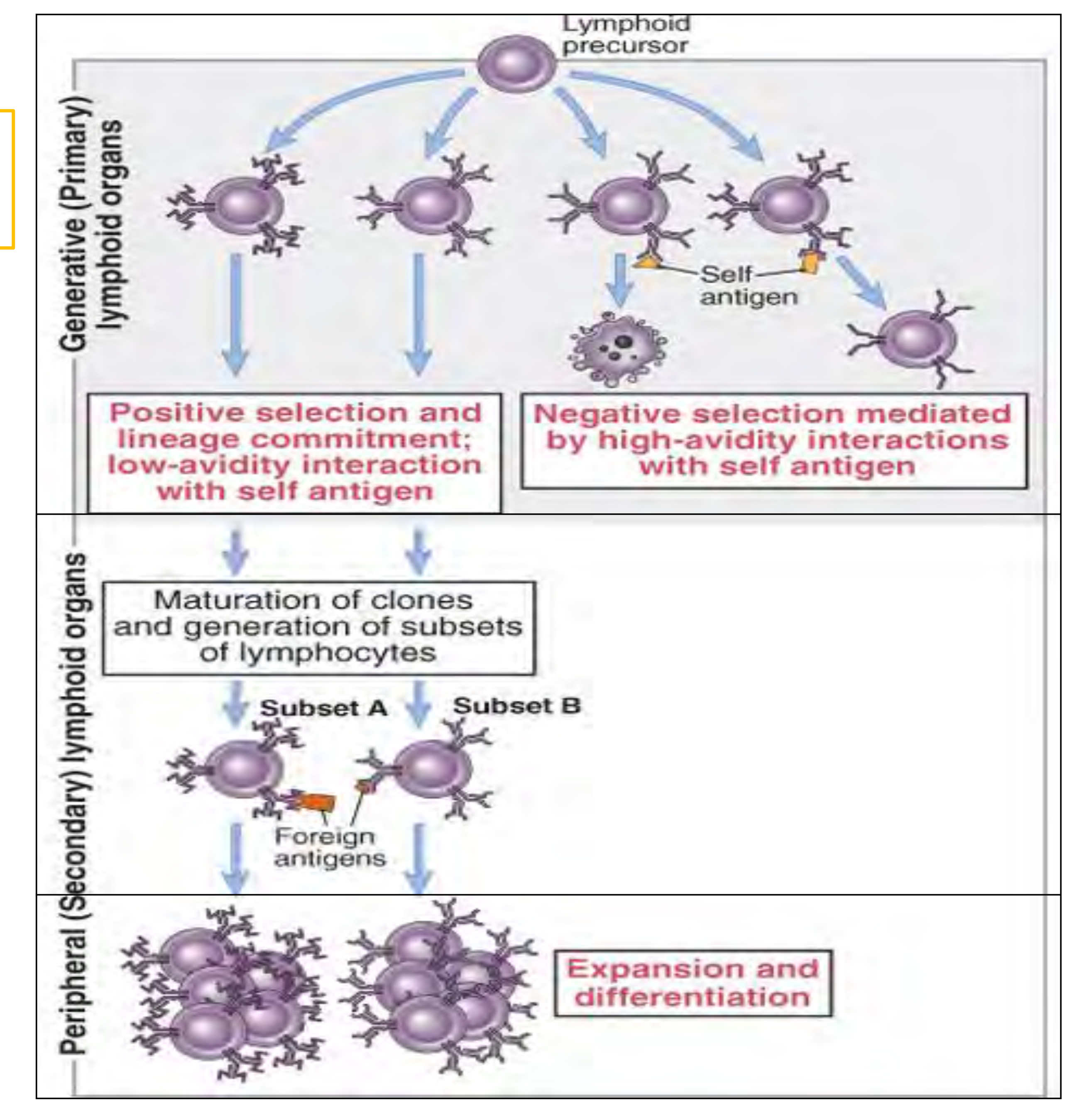
Small lymphocyte (T or B)
6 µm diameter

Blast cell (T or B)
15 µm diameter

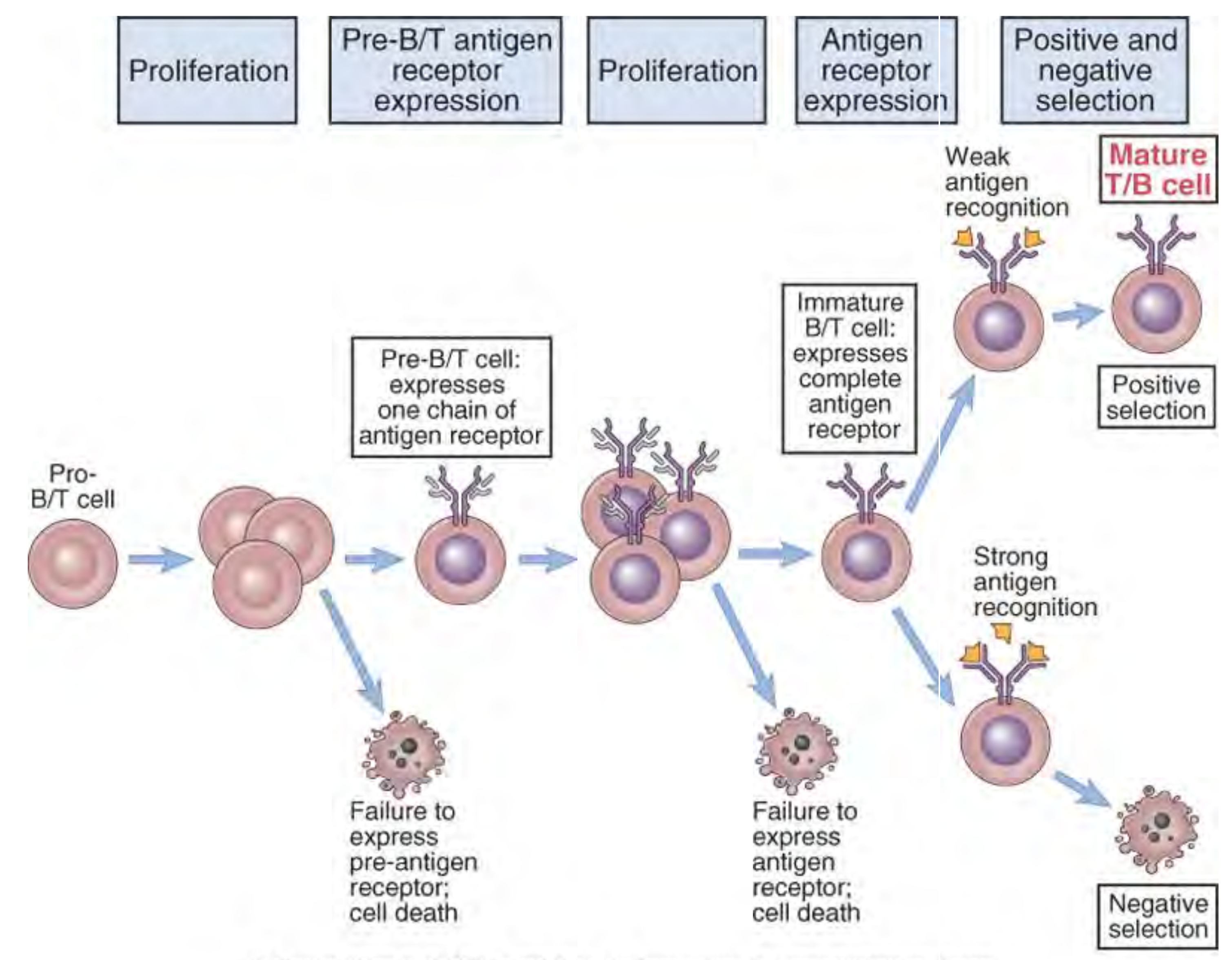
Plasma cell (B)
15 µm diameter

Kuby Figure 2-7b

Selections et développement des lymphocytes



Checkpoints in lymphocyte development



LA POPULATION DES LYMPHOCYTES T

LE LYMPHOCYTE T
Cellule support de la réponse adaptative

- **70%** des lymphocytes sanguins : **1100 à 1700/µL** (adulte)
- **CD3** : marqueur pant-T utilisé en cytométrie de flux pour numérer les LyT
- Chaque LyT porte un TCR unique
  - **TCR** : **95%** association covalente par un pont disulfure de **2 chaînes α et β**
    <5% association covalente par un pont disulfure de **2 chaînes γ et δ**
- Cellule support de l'**immunité à médiation cellulaire.**
- Rôle fondamental dans la réponse immunitaire, exercé à 2 niveaux:
  - lors de la reconnaissance de la majorité des Ag exogènes dits **thymodépendants**
  - lors de la **phase effectrice**
    - R.I. cellulaire vis-à-vis d'agents **bactériens ou viraux**
    - **rejet de greffes**
    - **rejet de tumeurs**
    - réactions d'**hypersensibilité retardées**
- Reconnaissance que de **fragments** d'Ag

LE LYMPHOCYTE T
Cellule support de la réponse adaptative

(suite)

- Le TCR ne reconnaît que des **fragments d'Ag** préalablement dégradés par des CPA capables de les réexprimer à leur surface associés aux **molécules « présentoirs » : CMH**
- Le TCR est comparable à un Fab d'Ig, associé à un complexe multimoléculaire CD3
- Mécanismes de **recombinaison génétique** à l'origine du répertoire T.
- Trois principales **différences** entre BCR et TCR:
  - Capacité de valence : **monovalence du TCR**, bivalence du BCR
  - Co-récepteurs du TCR
    - **CD8** pour la reconnaissance des Ag présentés par molécules du CMH classe I
    - **CD4** pour la reconnaissance des Ag présentés par molécules du CMH classe II

Deux sous-populations de LyT : lymphocytes **T CD4+** et **T CD8+**

Selon le profil de cytokines sécrétées, la sous-population T CD4+ se partage en **Th1** et **Th2**

Le TCR ne peut lier que des **peptides** d'une **dizaine** d'acides aminés

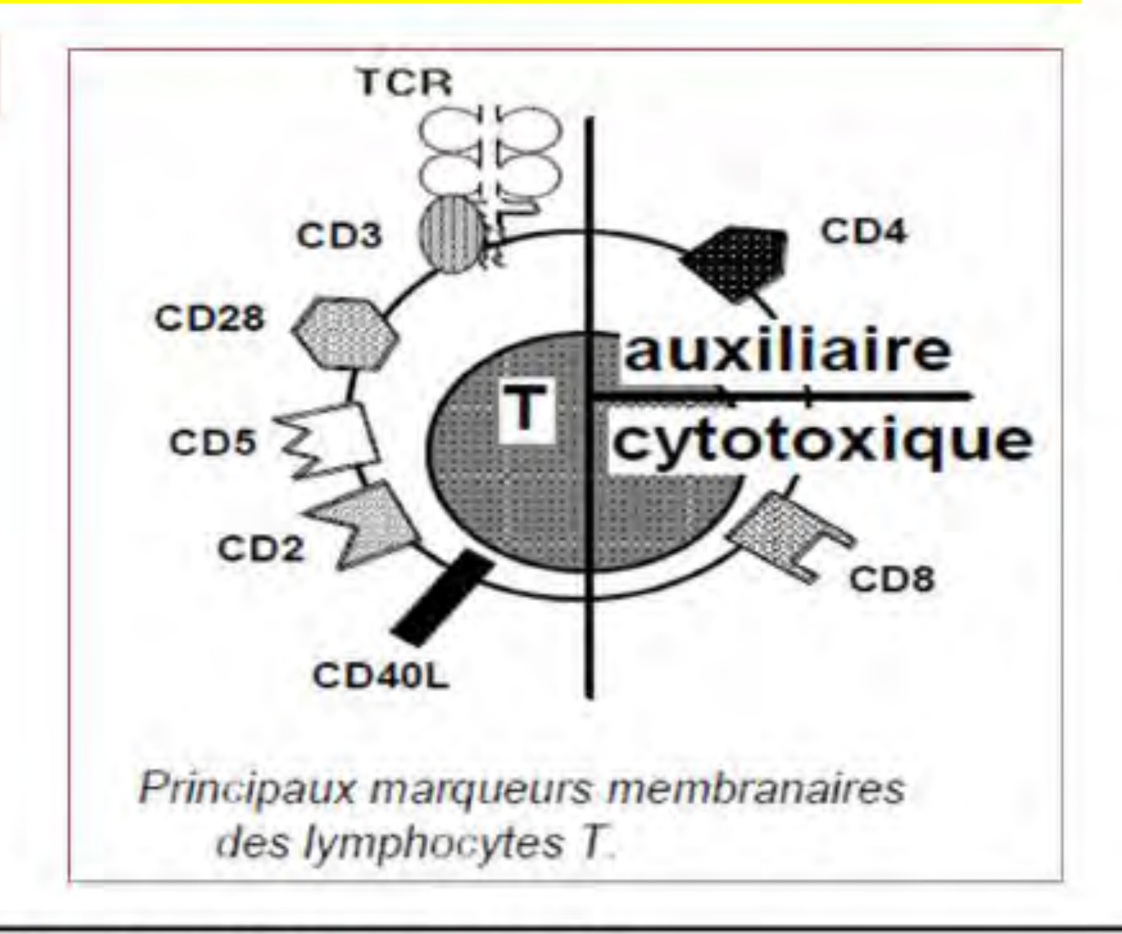
Le TCR n'existe pas sous forme sécrétée

Les épitopes T sont **séquentiels** et peuvent être enfouis dans la molécule native

(les épitopes B sont **conformationnels** exprimés à la surface de la molécule d'Ag)

LE LYMPHOCYTE T
Caractéristiques

B/- Marqueurs de surfaces:



Principaux marqueurs membranaires des lymphocytes T.

Le lymphocyte T peut exprimer des marqueurs comme entre autre:
- **des molécules de co-stimulation CD28, CD40L**
- **des marqueurs d'activation CMH classe II, CD25**

LE LYMPHOCYTE T
Caractéristiques

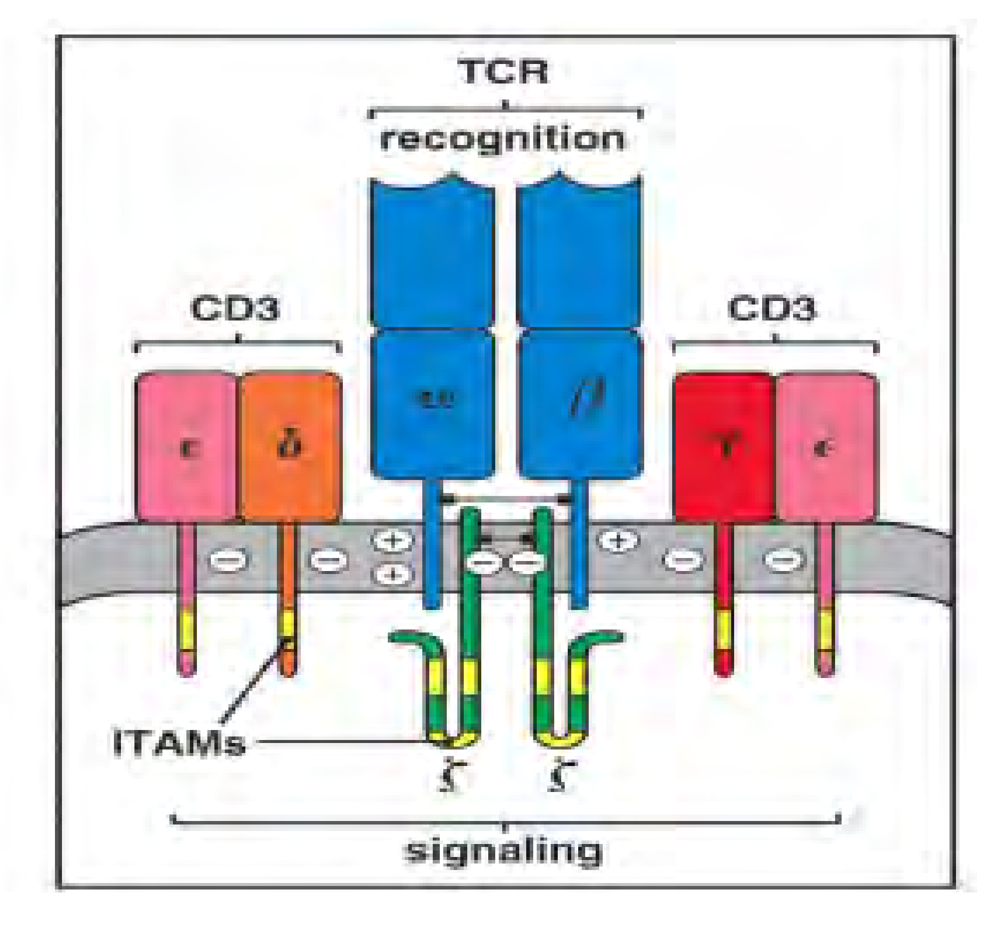
B/- Marqueurs de surfaces:

1/Le complexe TCR/CD3:

a. Le Module de reconnaissance :le TCR:

Il existe deux types de récepteurs d'antigènes TCR1 (TCRγδ) et TCR2 (TCRαβ)

- **Structure:** glycoprotéine appartenant à la superfamille des immunoglobulines, composé de deux sous-unités hétéro-dimère αβ (ou γδ)
- **Rôle:** Reconnaissance du peptide antigénique en association du CMH



Le lymphocyte T reconnaît via son TCR des peptides antigéniques présentés par le complexe majeur d'histocompatibilité

Le TCR possède une courte portion intra-cytoplasmique incapable de transmettre le signal antigénique

LES LYMPHOCYTES T
Caractéristiques

B/- Marqueurs de surfaces:

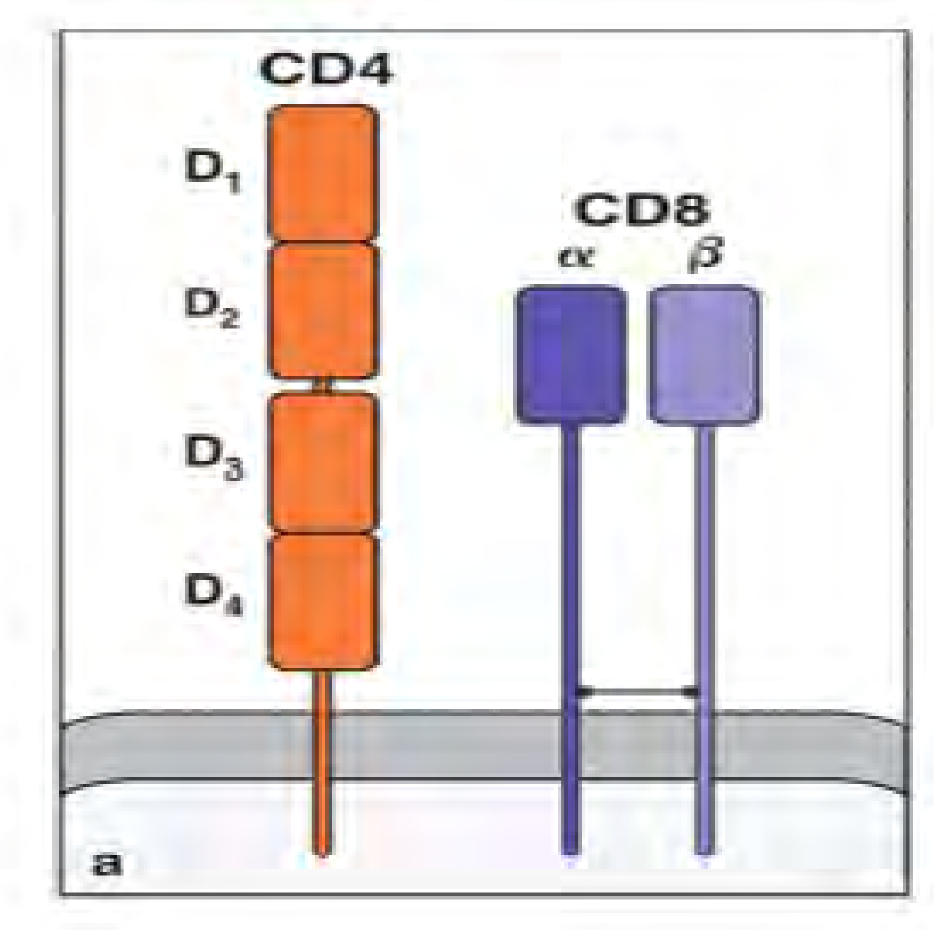
2/Les corécepteurs CD4 et CD8:

-**Le CD4:** marqueur des lymphocytes T auxilliaires (T helper)

- **Structure:** glycoprotéine appartenant à la superfamille des immunoglobulines
- **Rôle:** Liaison spécifique au CMH de classe II

-**Le CD8**: marqueur des lymphocytes T cytotoxiques (CTL)

- **Structure:** Hétéro-dimère de glycoprotéines αβ appartenant à la superfamille des immunoglobulines
- **Rôle:** Liaison spécifique au CMH de classe I



Les molécules CD4 et CD8 stabilisent l'interaction CMH/TCR en interagissant avec une partie faiblement polymorphe du CMH et participent à la signalisation intracellulaire en recrutant des kinases de type lck
Ils augmentent jusqu'à 100 fois l'affinité globale de l'interaction entre le TCR et le complexe peptide-CMH

LE RECEPTEUR DES LYMPHOCYTES T (TCR)

LES LYMPHOCYTES

Cellules support de la réponse adaptative

LE RECEPTEUR DE L'ANTIGENE

- Un seul type de récepteur pour chaque lymphocyte **(clonotypique)** : monospécificité
- Famille des immunorécepteurs impliqués dans l'activation des Ly
- Création d'un récepteur unique par une mécanique **recombinatoire génétique** (Tonegawa 1976)
- Trois conséquences importante de ce mécanisme :
  - Nombre limité de gènes capable de créer une grande diversité d'anticorps
  - Réarrangement donné propre à une cellule : **spécificité**
  - **Réarrangement irréversible**: toutes les cellules filles en hériteront
  - Ce processus s'applique aux cellules T et B
- Récepteur : association de **2 types de chaînes** pour former le site de liaison à l'Ag
- Niveau supplémentaire de diversité dite combinatoire
- **Très petit nombre de gènes** : importante diversité de récepteurs : 10^9 à 10^{11} Ly différents/1 individu
- **Répertoire** : ensemble des récepteurs (répertoire T et répertoire B)

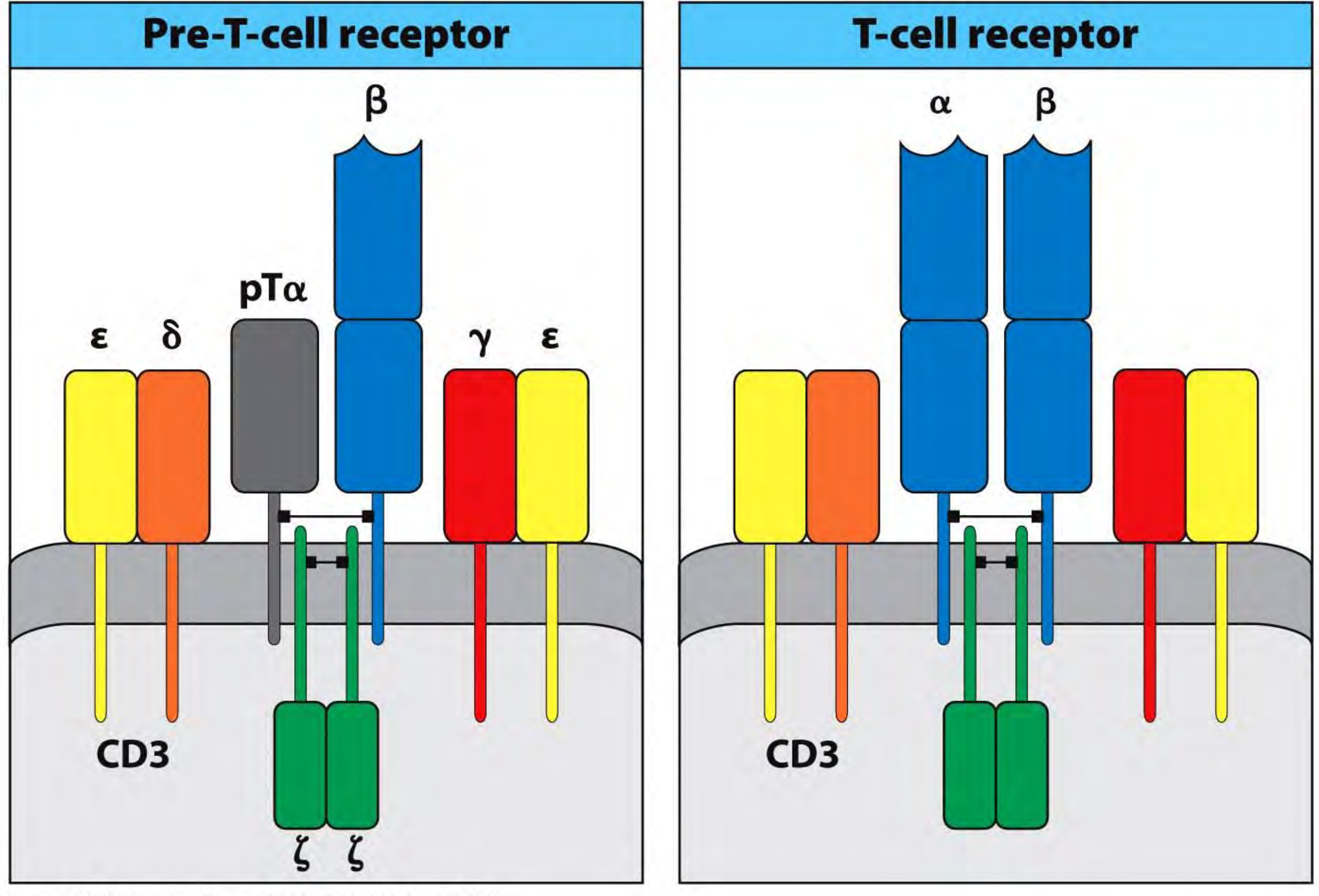


Figure 7.10 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

LES LYMPHOCYTES T

ONTOGENESE PRIMAIRE

- Les genes codant pour les chaînes α et β du TCR sont morcelés en segments géniques V, D et J
- La partie variable du TCR est issue d'une combinatoire aléatoire entre un gène **V et J pour la chaîne α** et entre un gène **V+D+J pour la chaîne β**.
- Ces réarrangement géniques expliquent la diversité des TCR

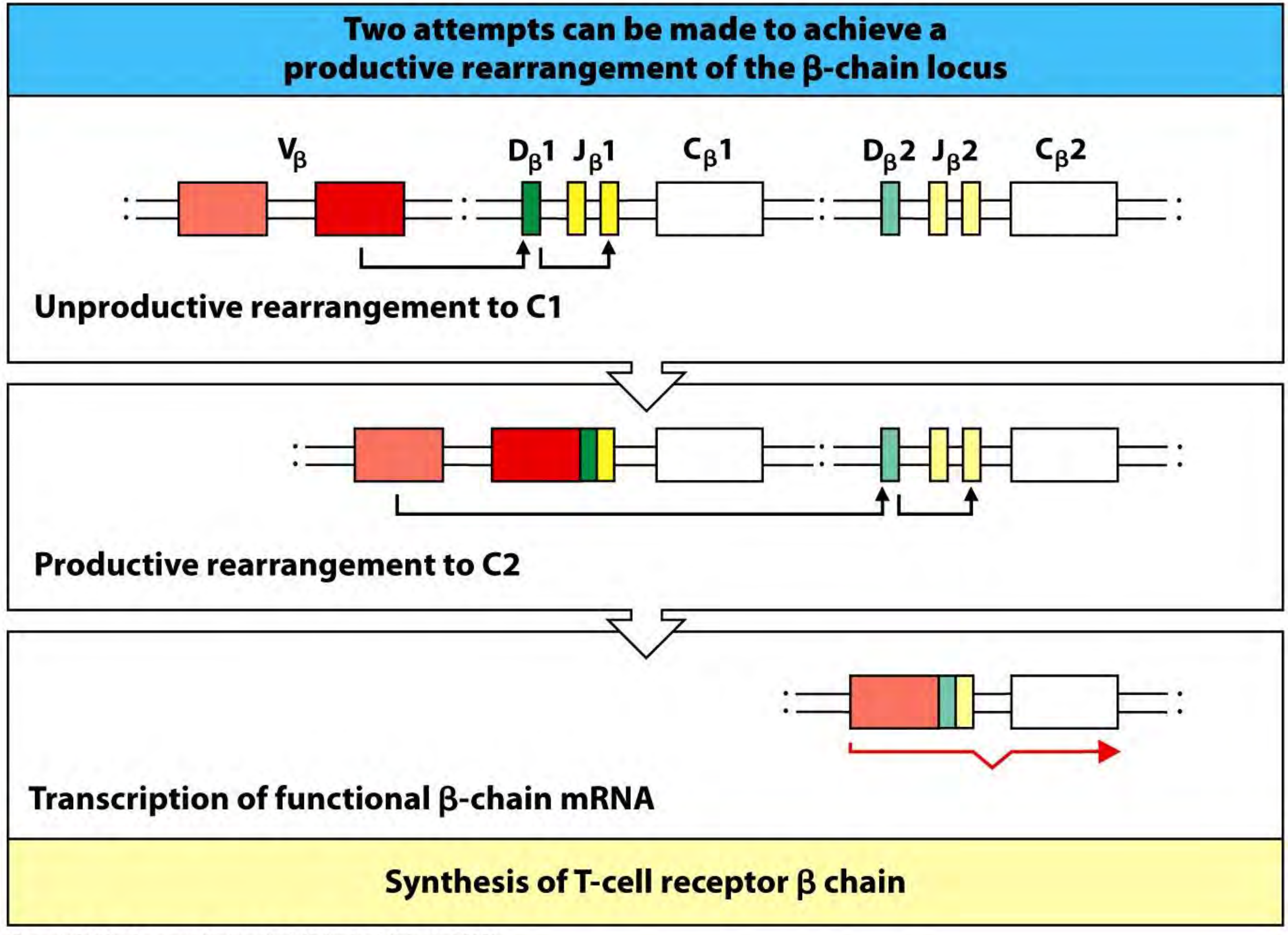


Figure 7.11 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

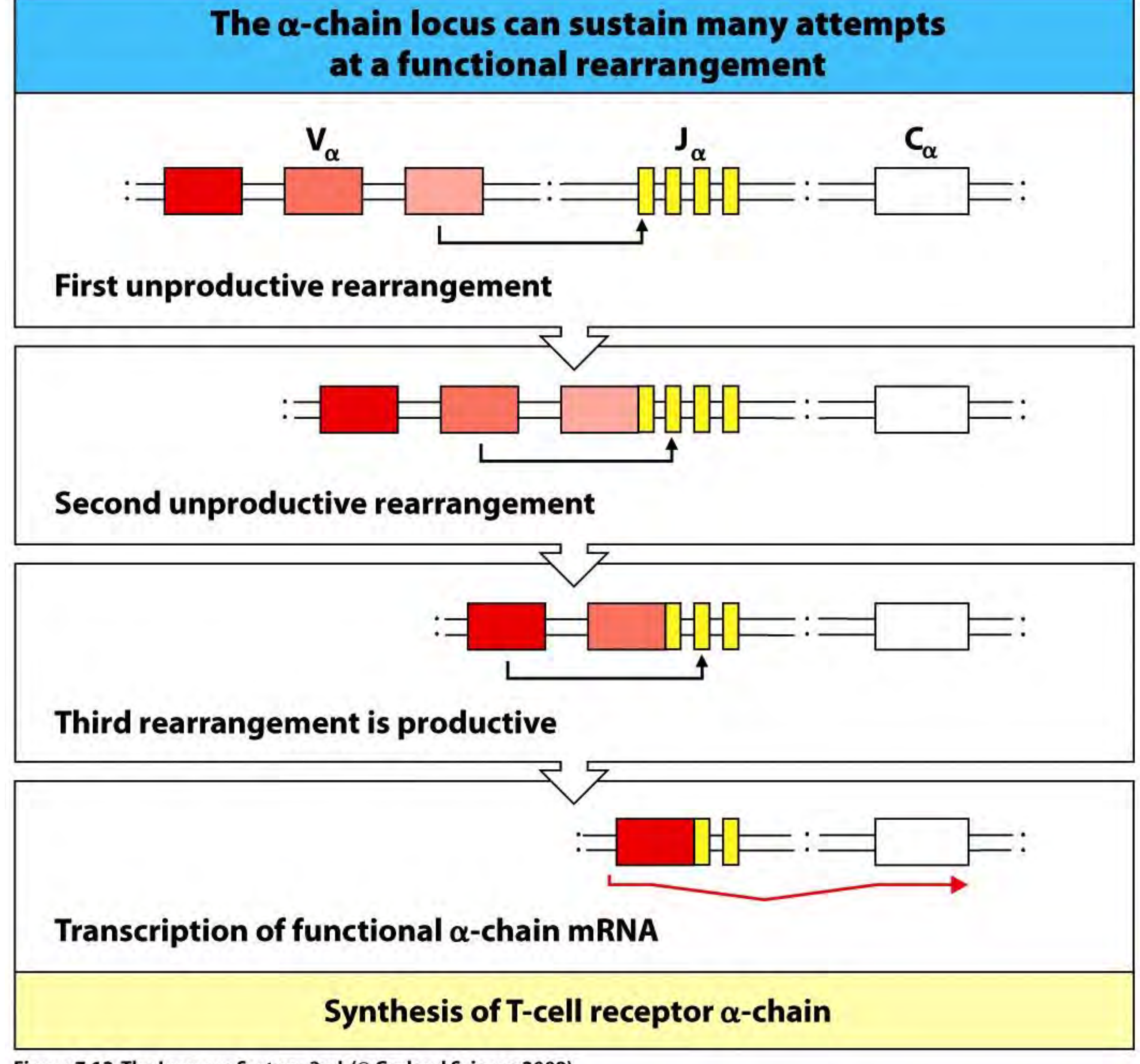


Figure 7.12 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

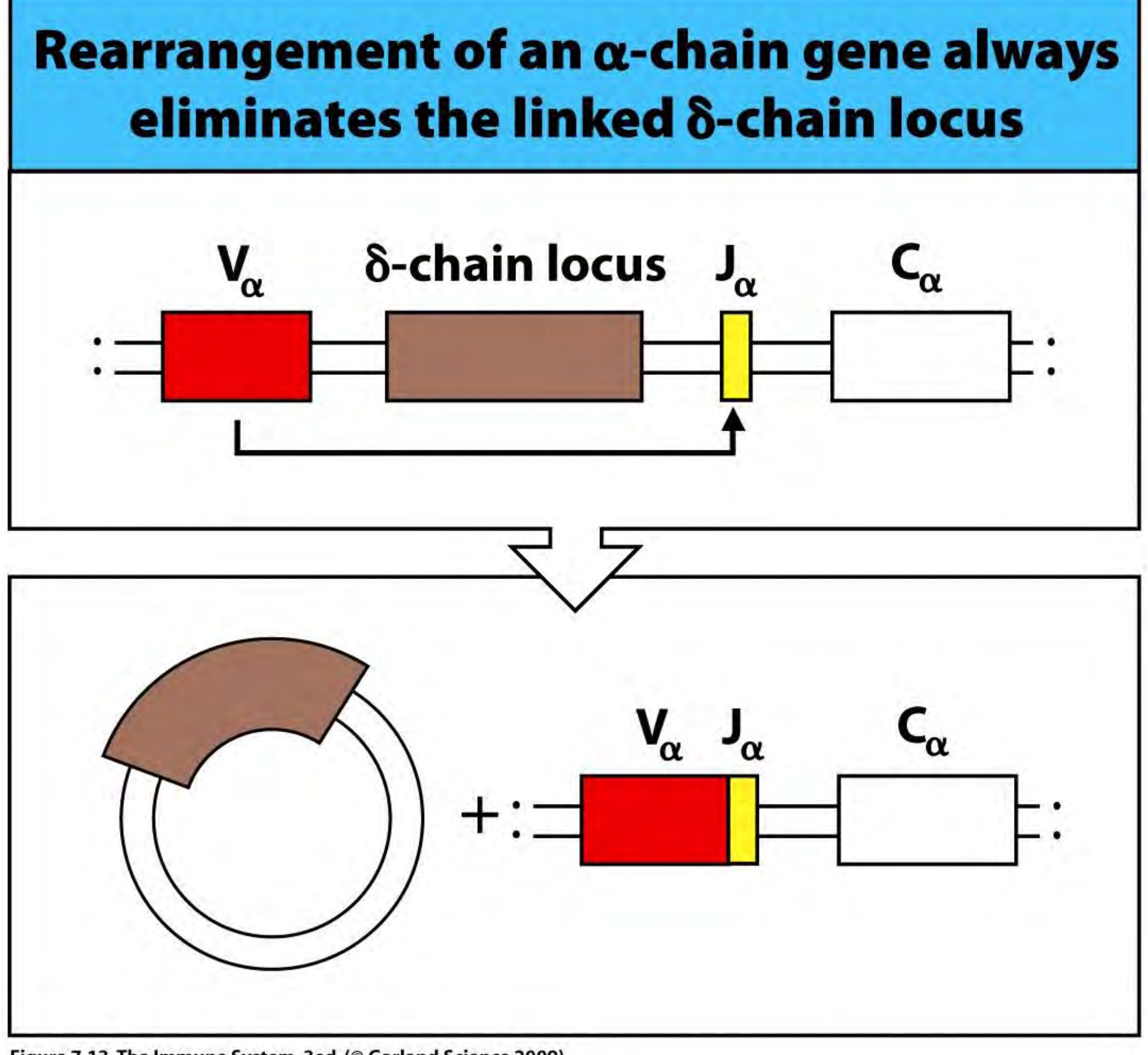
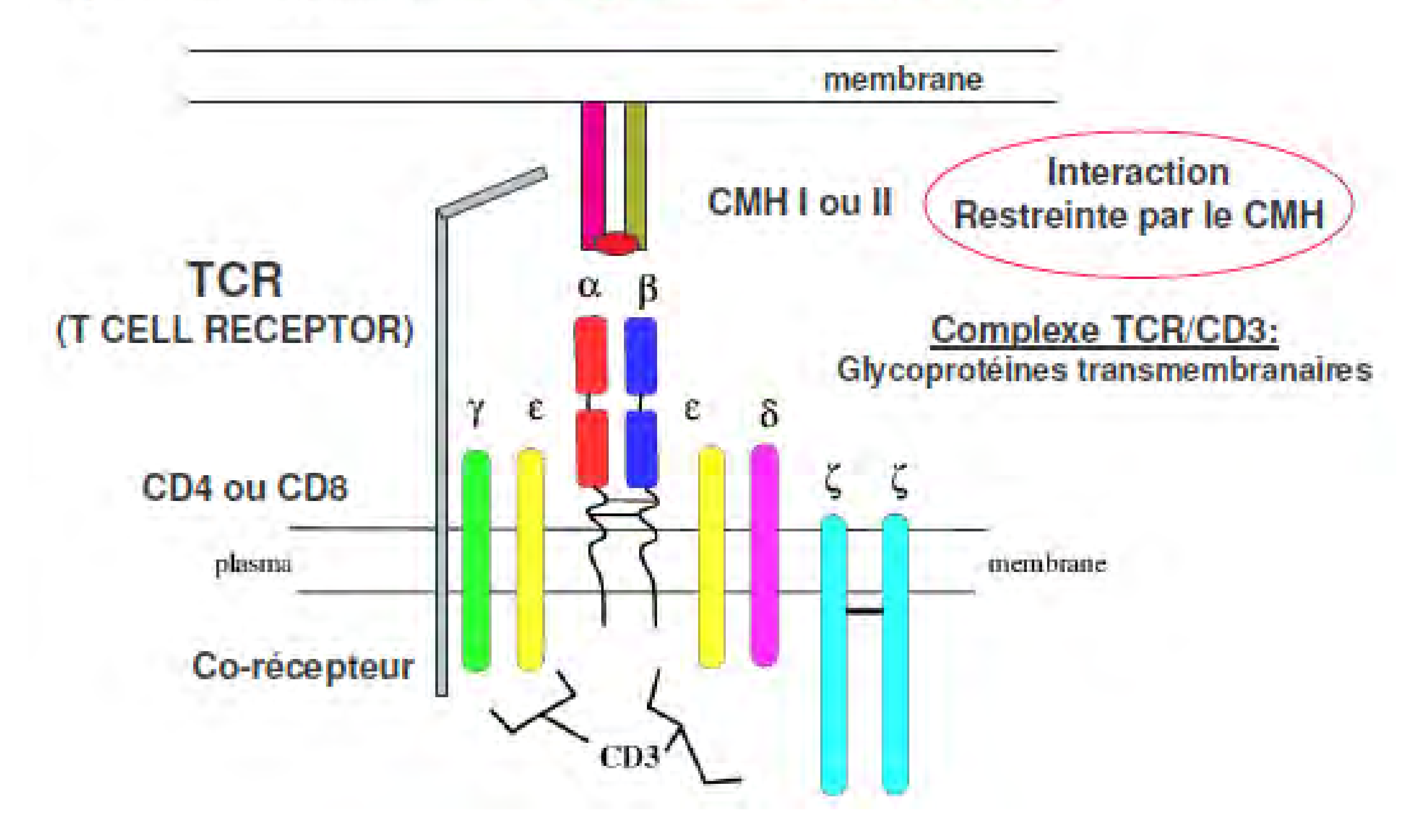


Figure 7.13 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)


1.1 Origine/Phénotype
Spécificité: expression de Récepteurs SPECIFIQUES (TCR)
membrane
CMH I ou II
Interaction
Restreinte par le CMH
TCR
(T CELL RECEPTOR)
α β
Complexe TCR/CD3:
Glycoprotéines transmembranaires
γ ε ε δ
ζ ζ
CD4 ou CD8
plasma
membrane
Co-récepteur
CD3

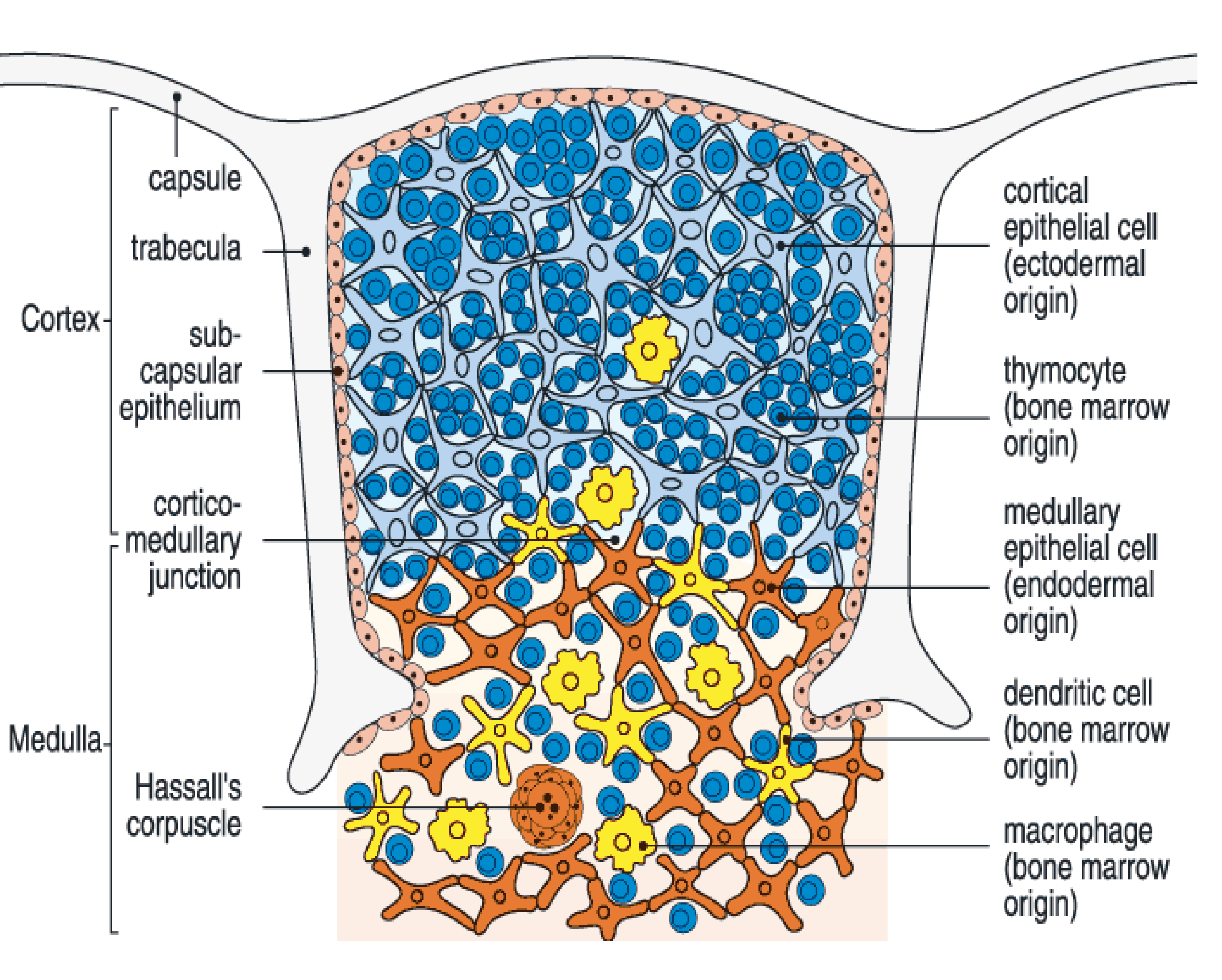
ONTOGENESE PRIMAIRE

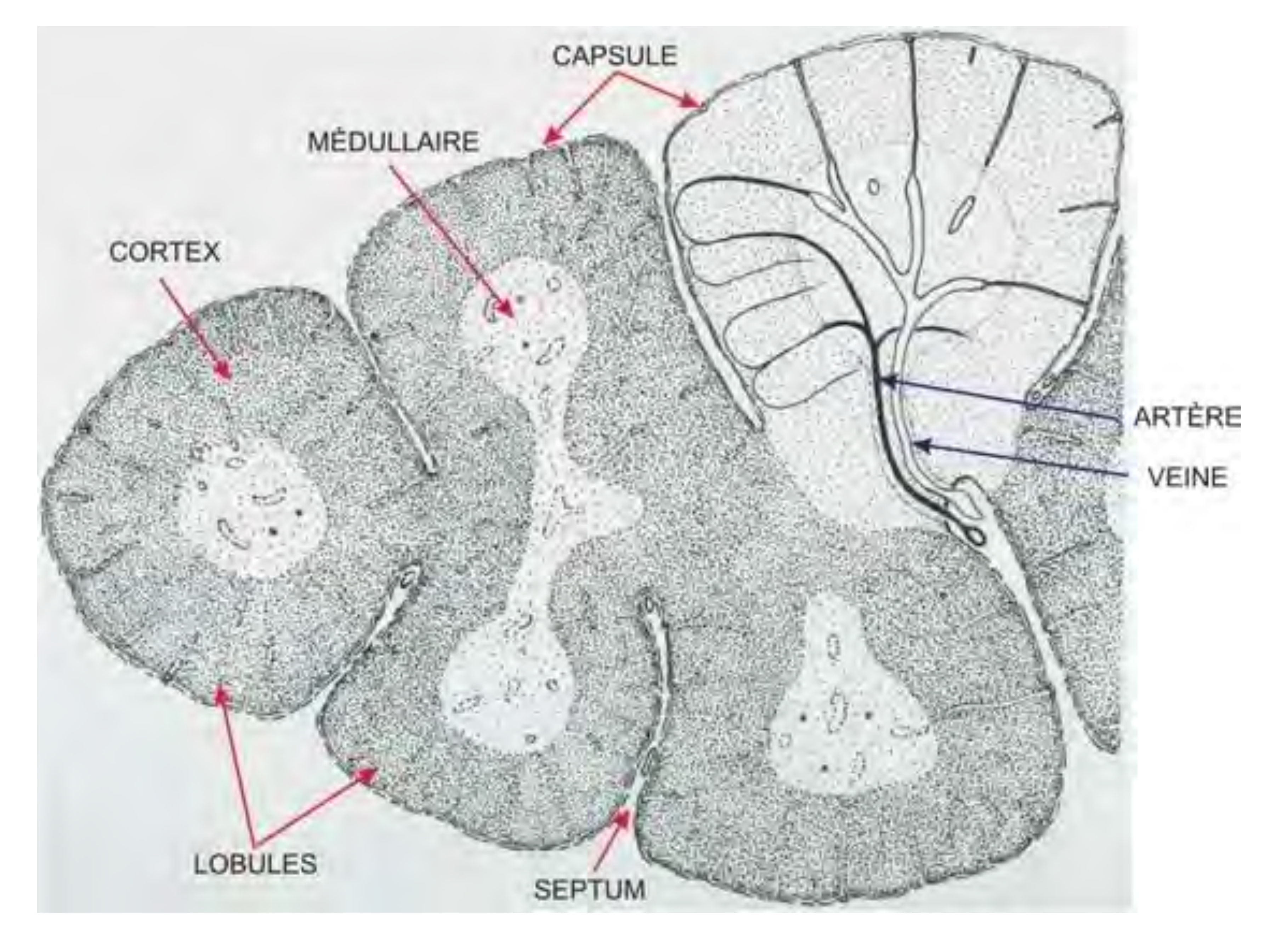
LE THYMUS

Organe triangulaire bilobé

Lobules séparés par trabécules

- Zone corticale (macrophages, cellules épithéliales et mésenchymateuses)
  - Région sous-capsulaire
  - Cortex superficiel
  - Cortex profond
- Région cortico-médullaire (macrophages, cellules dendritiques interdigitées IDC)
- Zone médullaire (macrophages, cellules épithéliales, IDC)




CAPSULE
MÉDULLAIRE
CORTEX
ARTÈRE
VEINE
LOBULES
SEPTUM

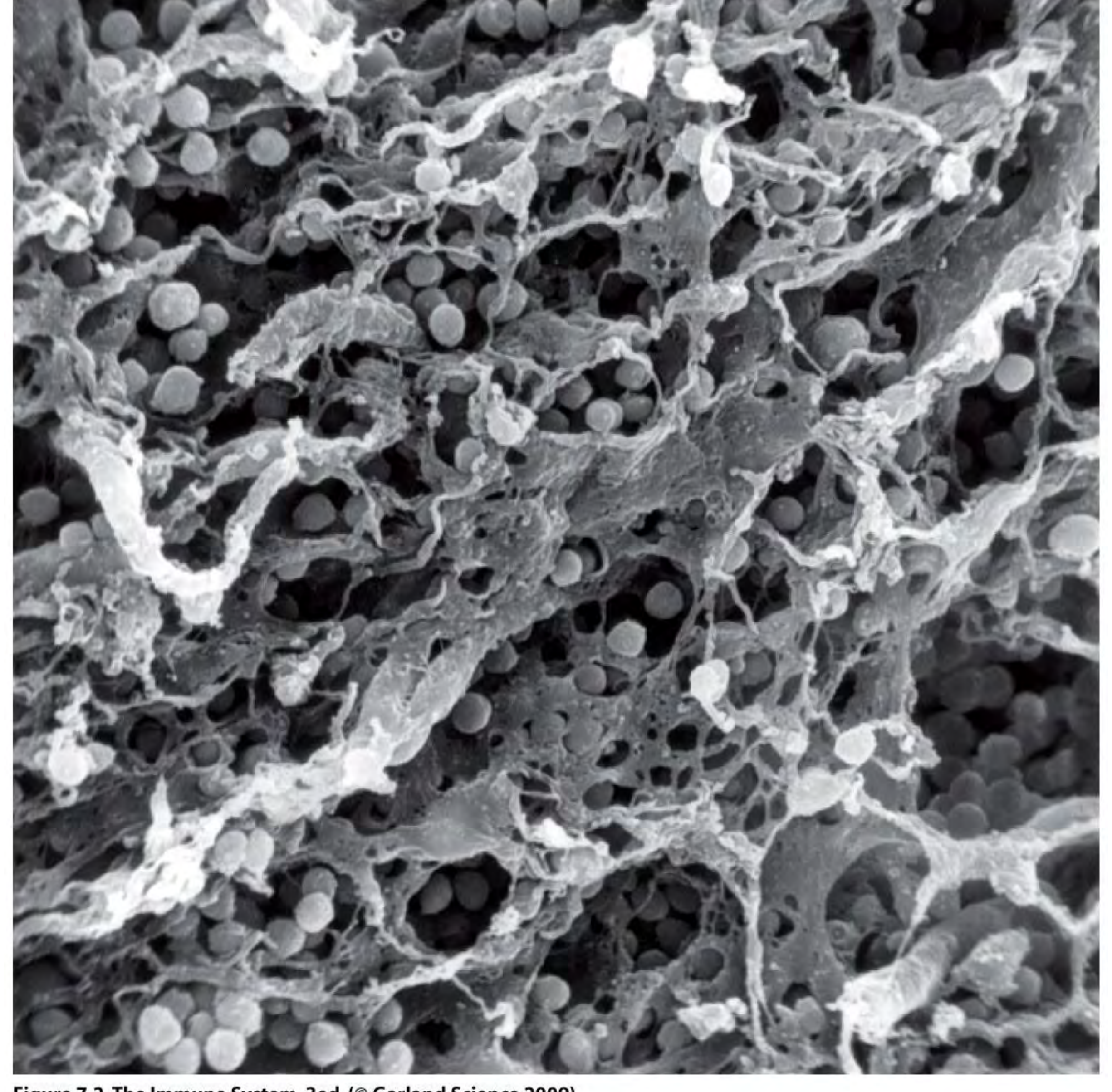


Figure 7.2 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

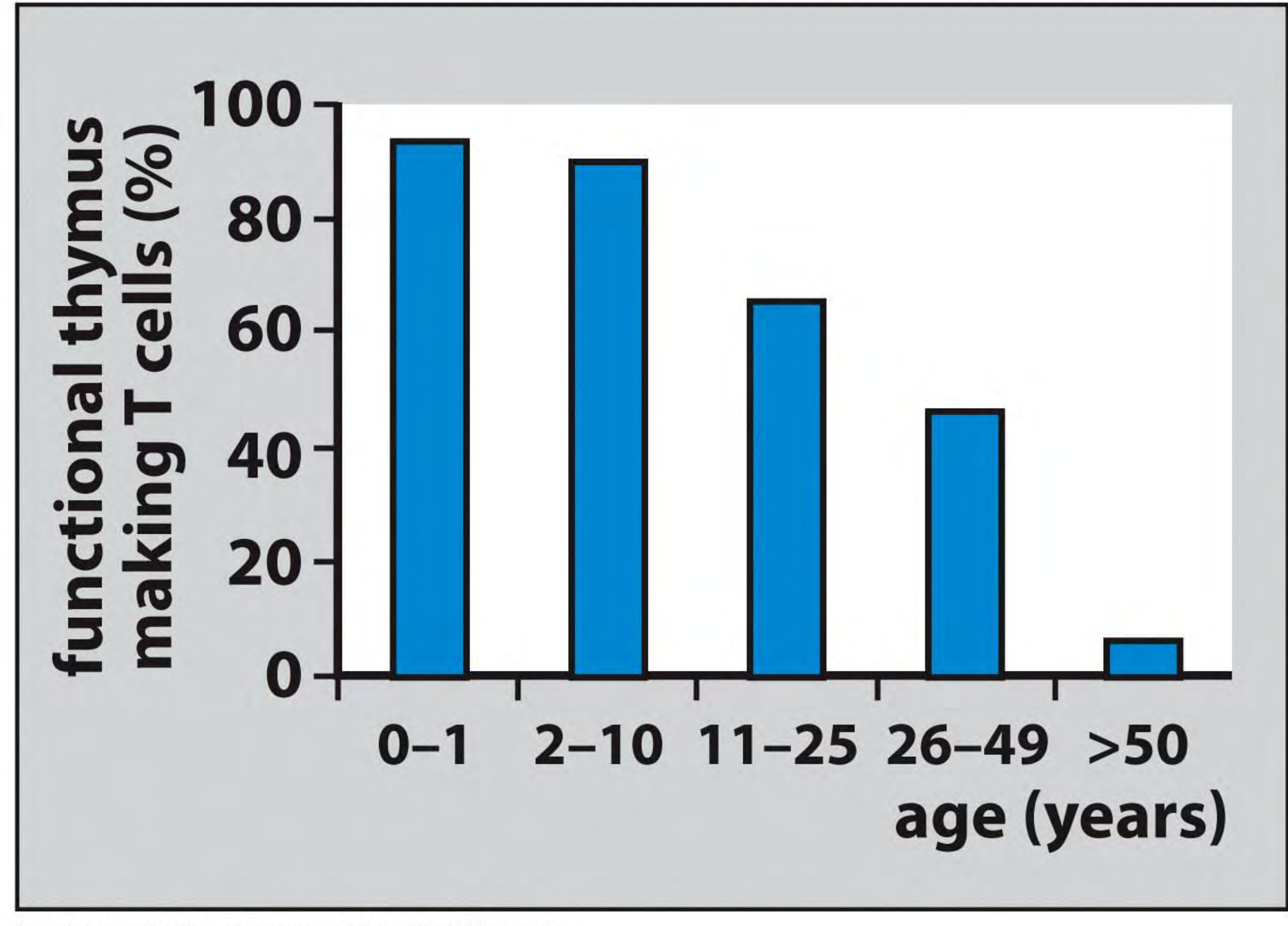


Figure 7.4 part 1 of 2 The Immune System, 3ed. (© Garland Science 2009)

LES LYMPHOCYTES T

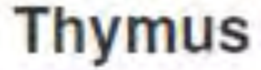
ONTOGENESE PRIMAIRE

Développement intra-thymique :

ACQUISITION DU REPERTOIRE TCR DIVERSIFIE

- Les thymocytes de la corticale qui viennent de pénétrer dans le thymus sont situés dans la zone sous-capsulaire où ils représentent 10% des cellules thymiques et sont dits **doubles négatifs (DN)**, car ils n'expriment, ni le CD4, ni le CD8 vont se diviser activement et commencer à réarranger les gènes de leur TCR grâce a l'expression des enzymes RAG1, RAG2 (Recombinaison Activating Gene).
- Les réarrangements ont lieu dans un ordre chronologique précis γβαδ.

Un déficit congénital en enzyme RAG est responsable d'un déficit immunitaire touchant les populations lymphocytaires T et B



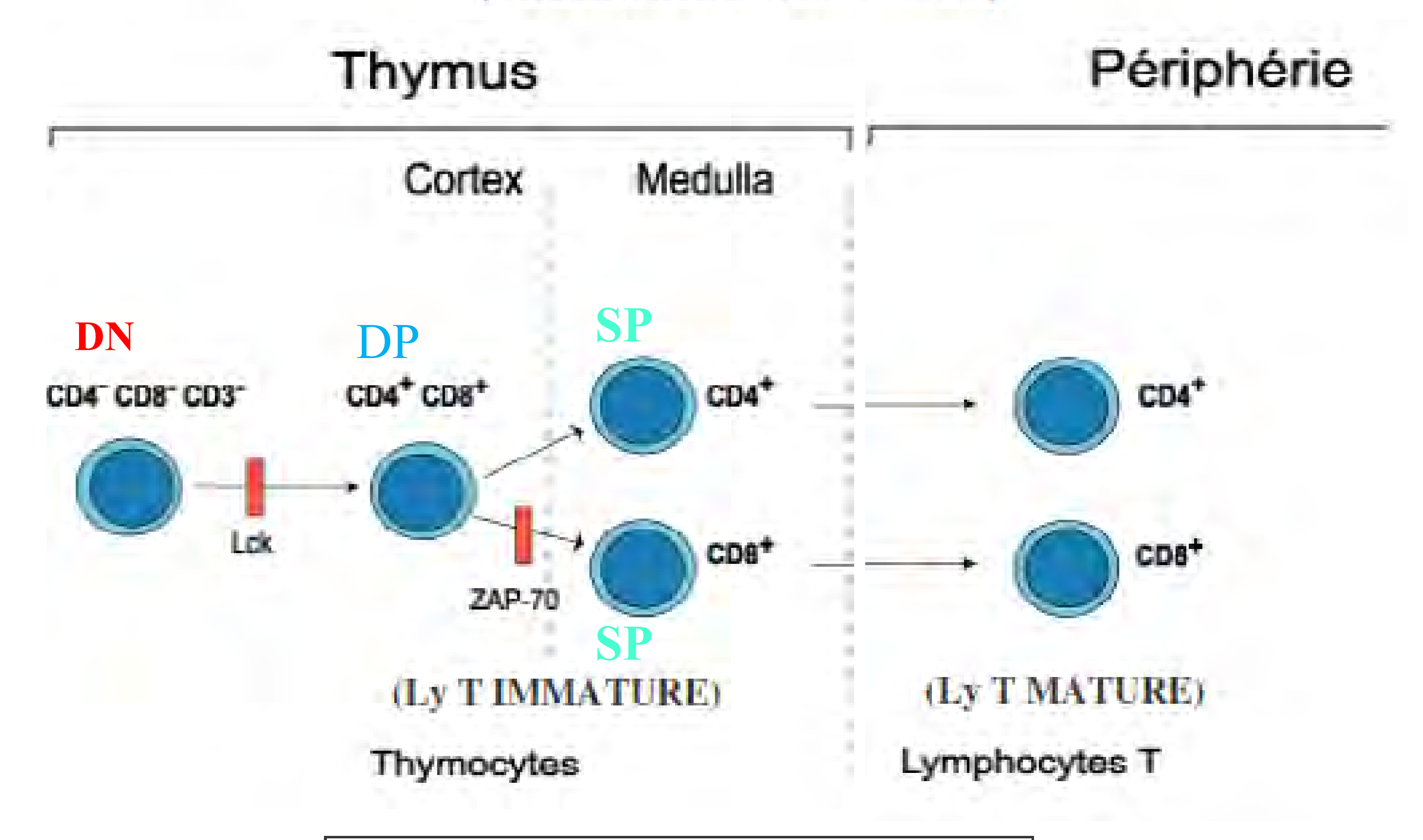
thymocyte
macrophage
cellule épithéliale corticale
cellule dendritique
cellules épithéliales médullaires
macrophage
vaisseau sanguin

ZONE CORTICALE
SELECTION +

ZONE MEDULLAIRE
SELECTION −

Expression de tous les antigènes du soi dans le thymus?
Cellules épithéliales médullaires expriment l'insuline pancréatique, des lipoprotéines cérébrales

1.4 Mécanismes de sélection des Ly T du « soi » (TOLERANCE CENTRALE)



Capable de faire la distinction entre le "soi" et le "non soi"

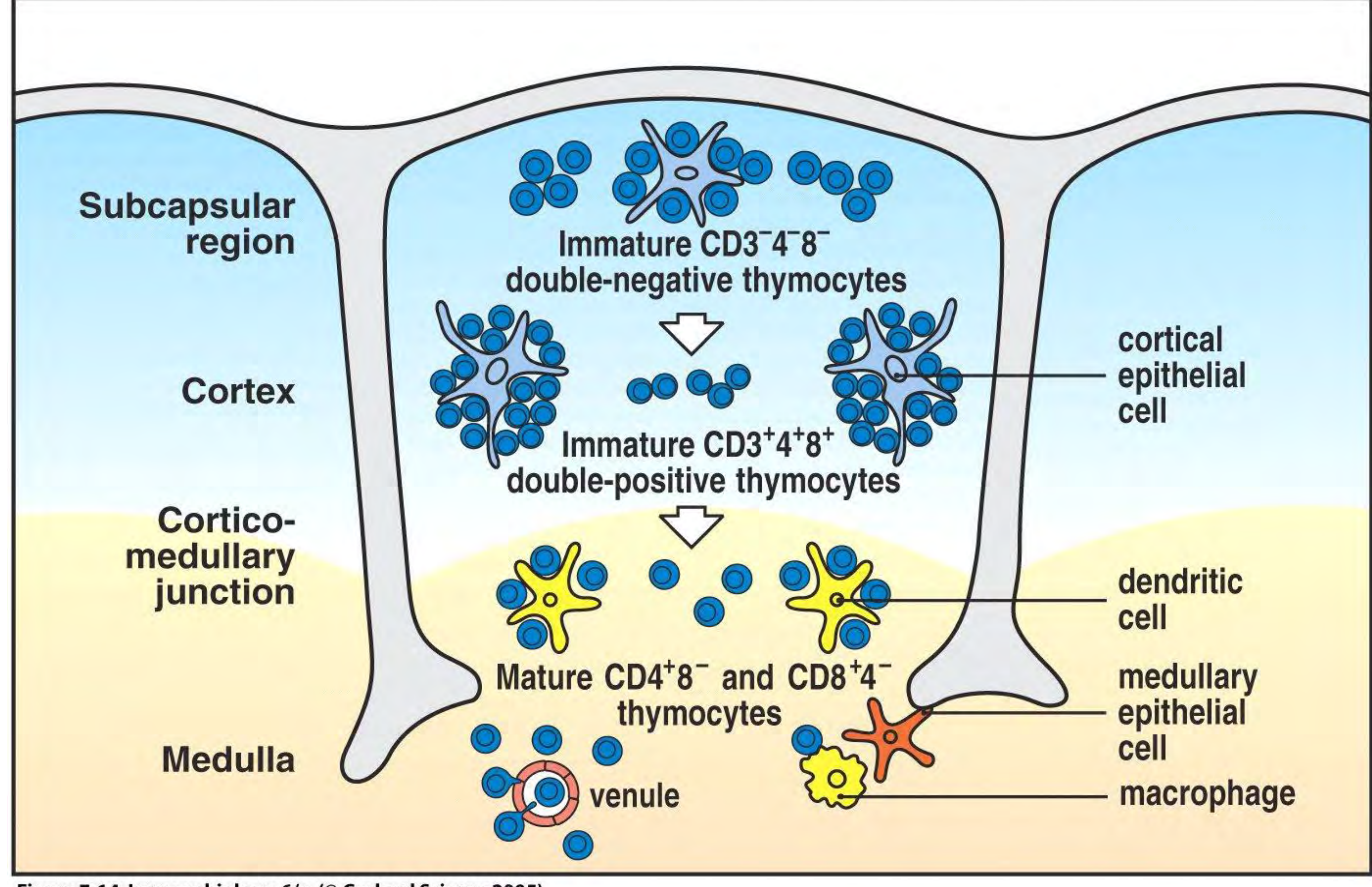
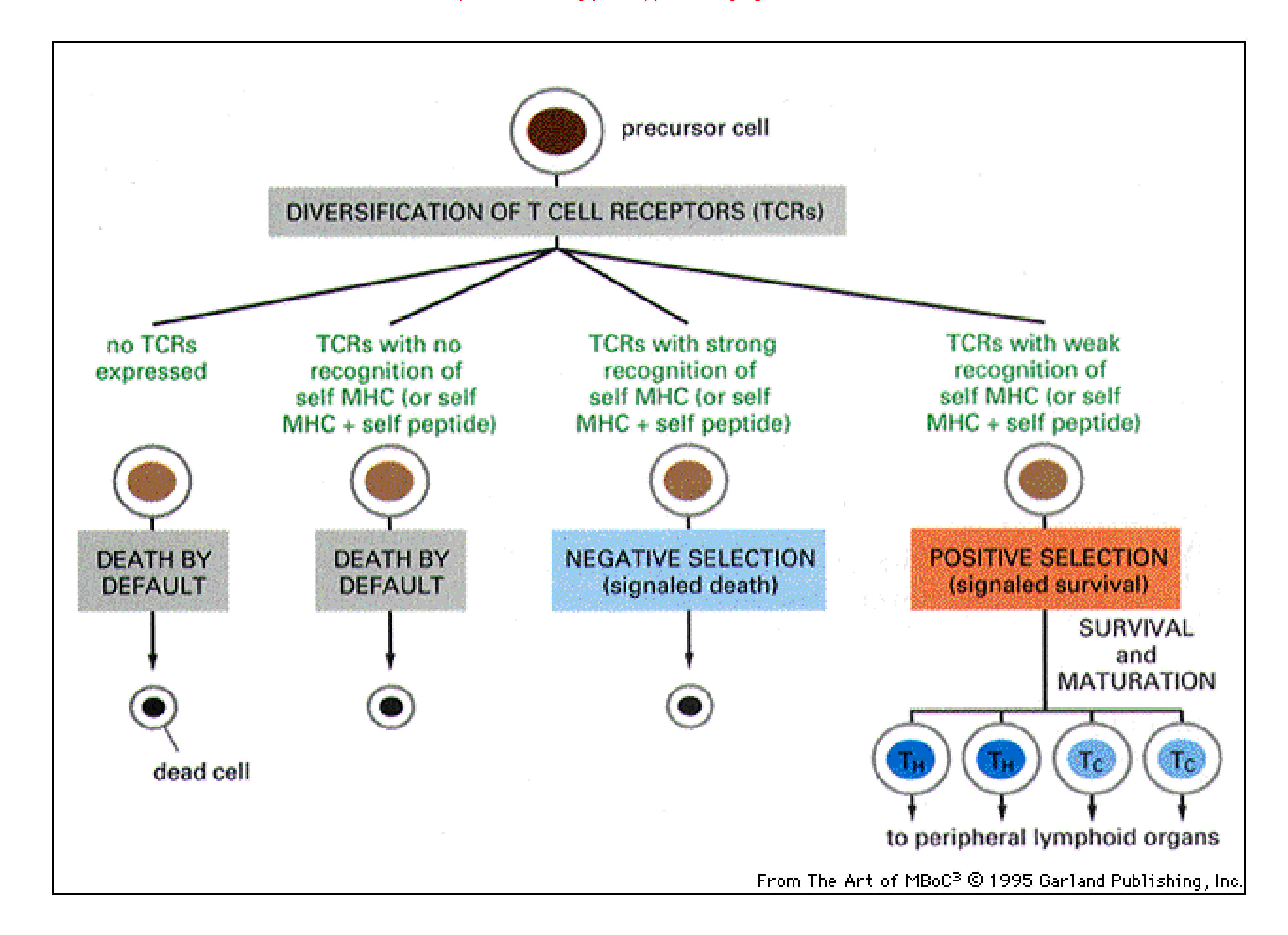


Figure 7-14 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)


precursor cell
DIVERSIFICATION OF T CELL RECEPTORS (TCRs)
no TCRs expressed
TCRs with no recognition of self MHC (or self MHC + self peptide)
TCRs with strong recognition of self MHC (or self MHC + self peptide)
TCRs with weak recognition of self MHC (or self MHC + self peptide)
DEATH BY DEFAULT
DEATH BY DEFAULT
NEGATIVE SELECTION (signaled death)
POSITIVE SELECTION (signaled survival)
SURVIVAL and MATURATION
dead cell
TH
TH
TC
TC
to peripheral lymphoid organs
From The Art of MBoC3 © 1995 Garland Publishing, Inc.

LES LYMPHOCYTES T
ONTOGENESE PRIMAIRE

- Développement intra-thymique
- **ACQUISITION DE LA TOLERANCE AU SOI**
- Les réarrangement des gènes du TCR conduisent à l'expression de TCR plus ou moins complets à la surface des thymocytes doubles positifs qui vont subir 2 sélections:
- **LA SELECTION POSITIVE:** a lieu au stade DP lorsque les thymocytes expriment un TCR fonctionnel
- Des antigènes du soi sont présentés par les cellules épithéliales corticales thymiques aux thymocytes DP
- Les thymocytes dont le TCR ne reconnaît pas le complexe CMH-peptide du soi ne reçoivent pas de signal de survie et meurent par apoptose
- La sélection positive permet l'élimination des Ly T incapables de collaborer avec les molécules du CMH donc incapables de reconnaître le soi
- La restriction de la reconnaissance par le CMH est le fait que la reconnaissance de l'Ag par les Ly T a toujours lieu dans le contexte du CMH

LES LYMPHOCYTES T
ONTOGENESE PRIMAIRE

- Développement intra-thymique
- **EDUCATION DE LA TOLERANCE AU SOI**

➢ **LA SELECTION NEGATIVE** ; a lieu à la jonction cortico médullaire au contact des cellules dendritiques médullaires

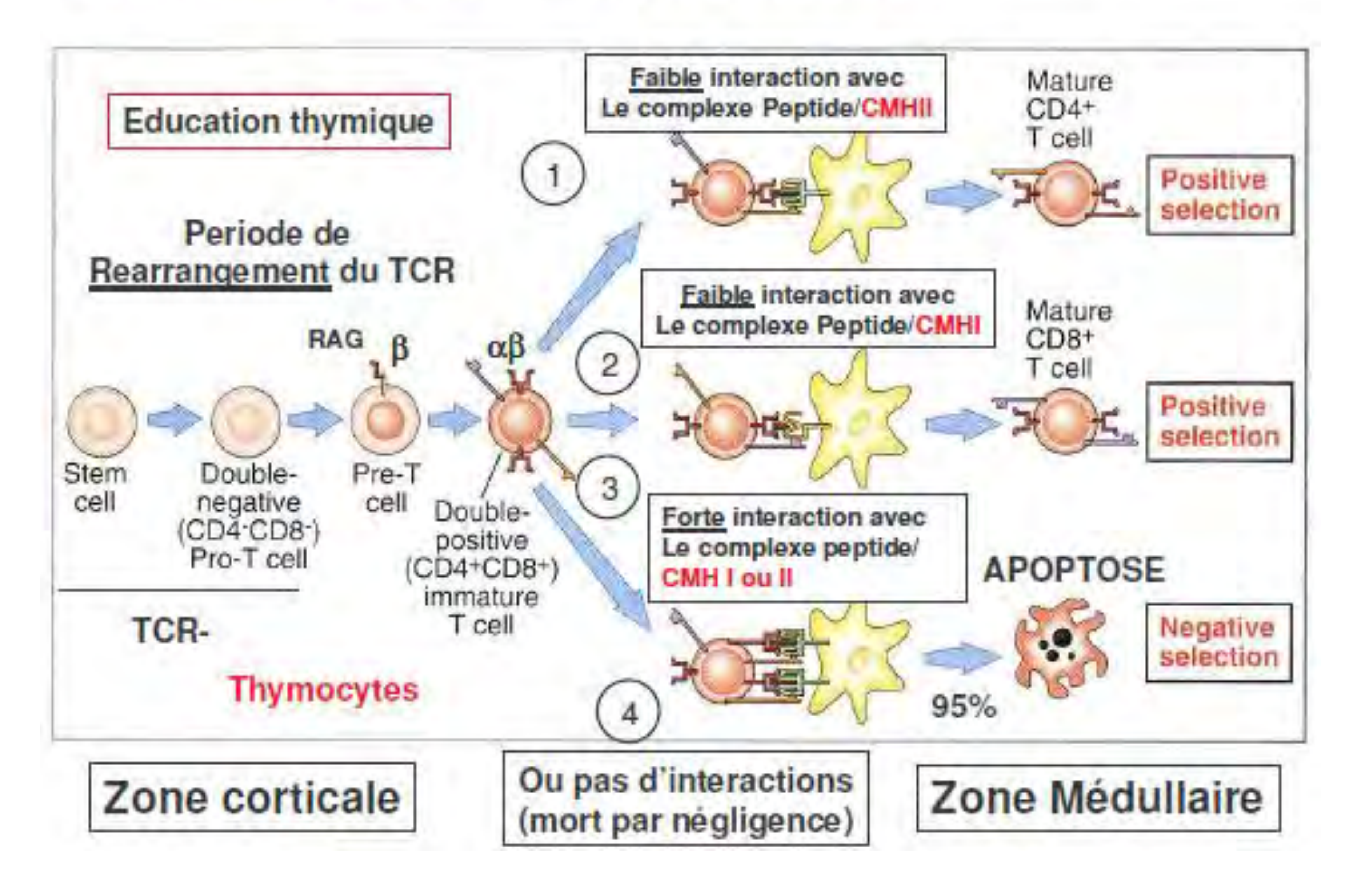
- Ces cellules captent les antigènes exprimés par les cellules épithéliales thymiques médullaires et les présentent via leur CMH aux thymocytes double-positifs DP ayant survécu à la sélection positive.

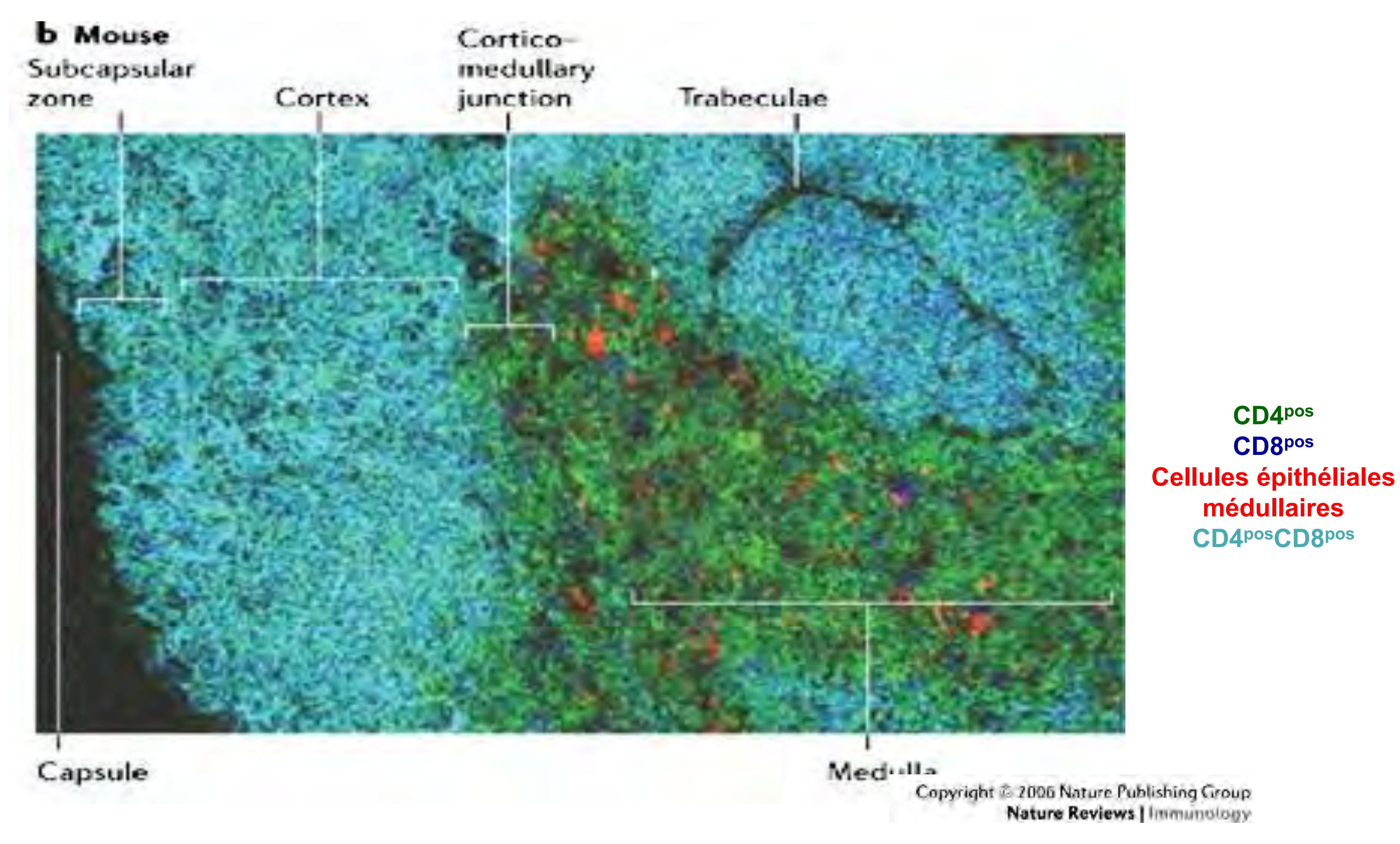
-Elle permet la délétion des thymocytes exprimant un TCR ayant une trop forte affinité pour les antigènes du soi (auto-réactifs dangereux pour le soi).

-A la fin de leur maturation intra-thymique, les thymocytes donnent naissance à des lymphocytes T naïfs simple-positifs CD4+ ou CD8+ qui quittent le thymus par les vaisseaux de la jonction cortico-médullaire.

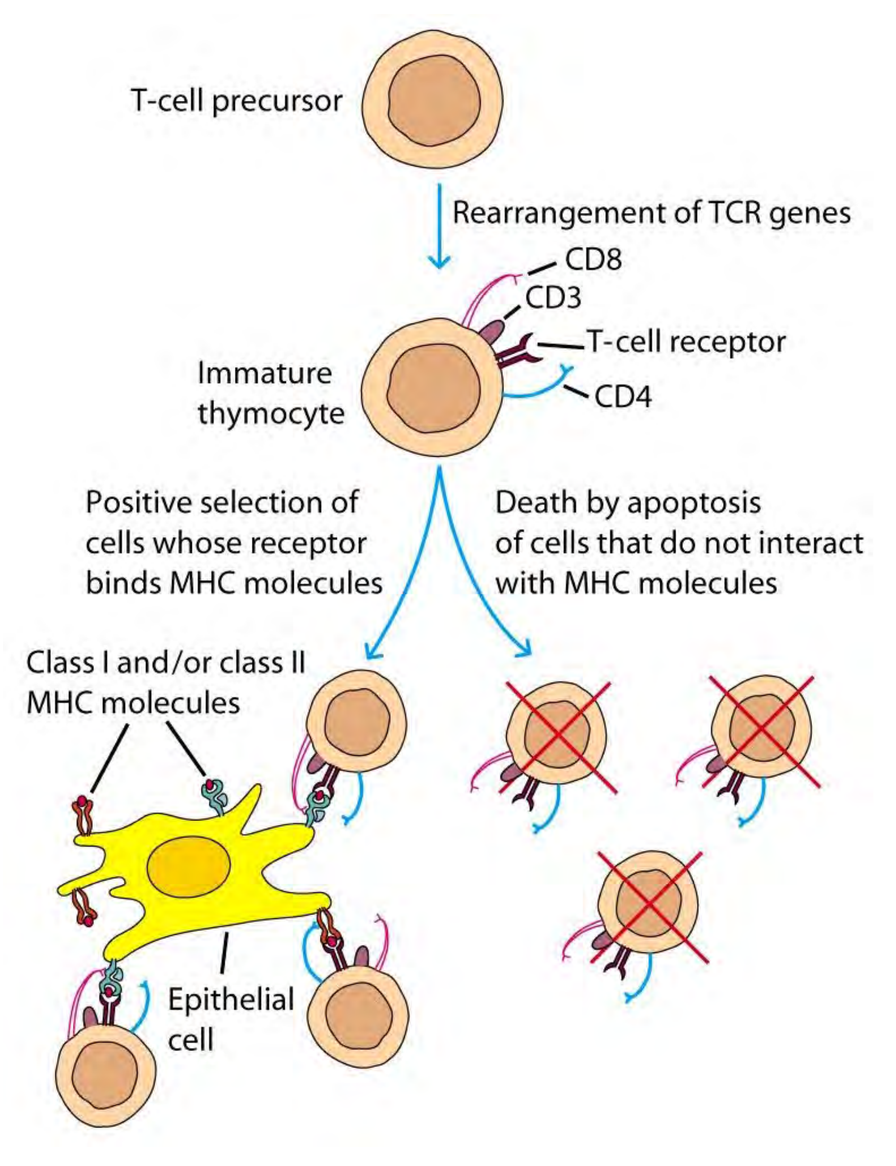
La protéine AIRE (Autoimmune REgulator) présente dans les cellules épithéliales thymiques médullaires est indispensable à l'expression ectopique d'antigènes tissulaires (par exemple l'insuline)

1.4 Mécanismes de sélection des Ly T du « soi »

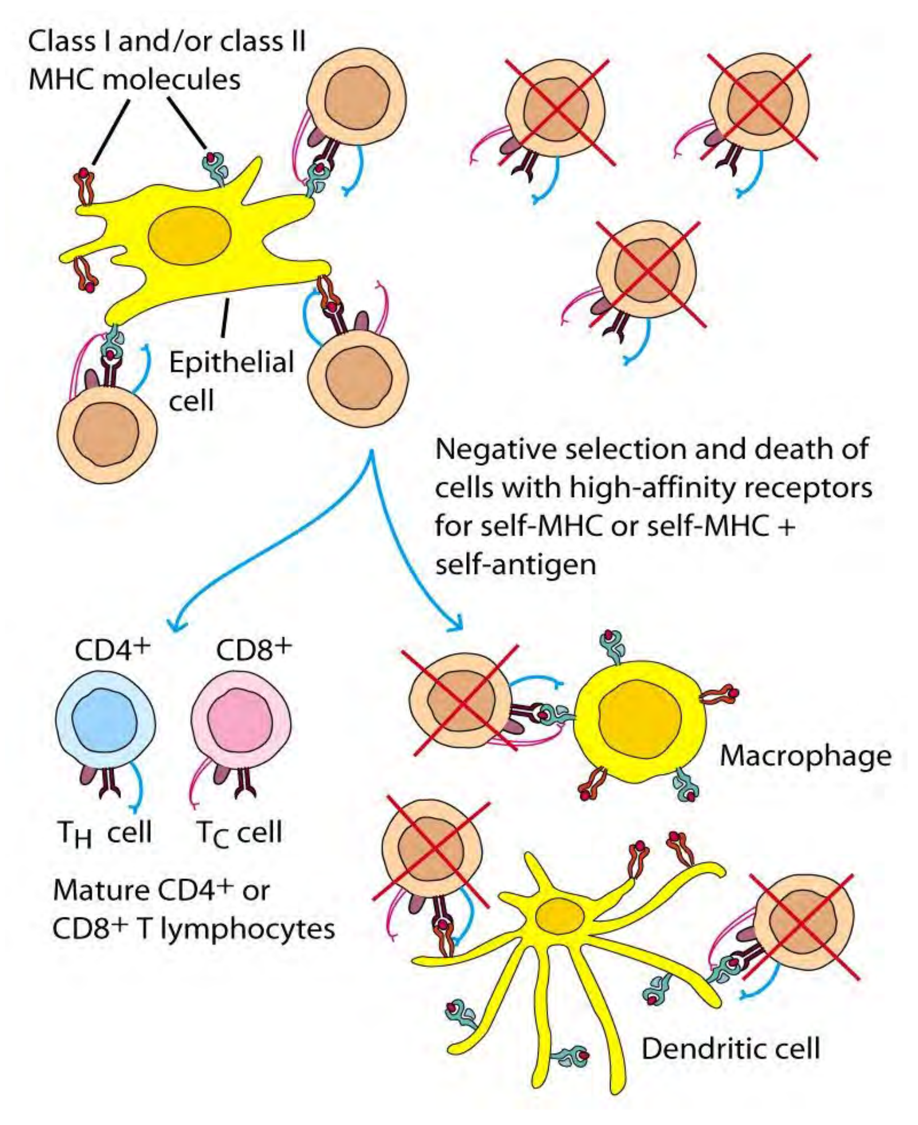



b Mouse
Subcapsular zone
Cortex
Cortico-medullary junction
Trabeculae
Capsule
Copyright © 2006 Nature Publishing Group
Nature Reviews | Immunology
CD4^{pos}
CD8^{pos}
Cellules épithéliales médullaires
CD4^{pos}CD8^{pos}

Éducation thymique
Zone corticale: Sélection positive

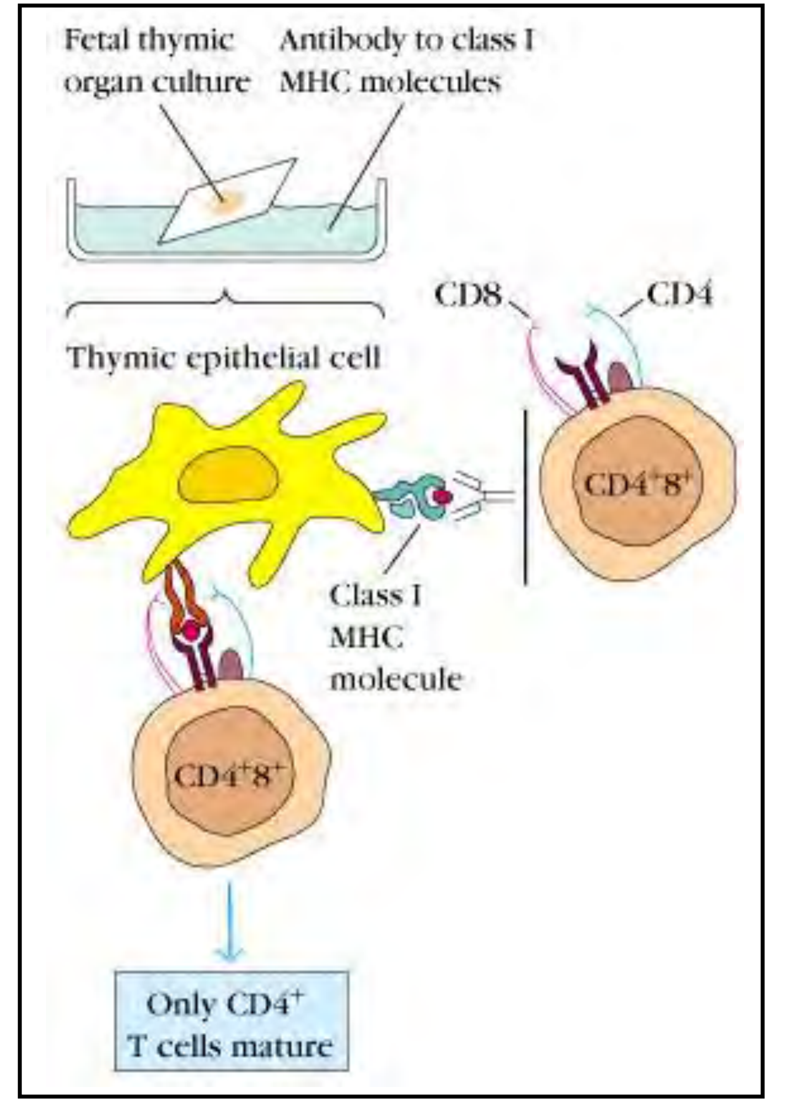


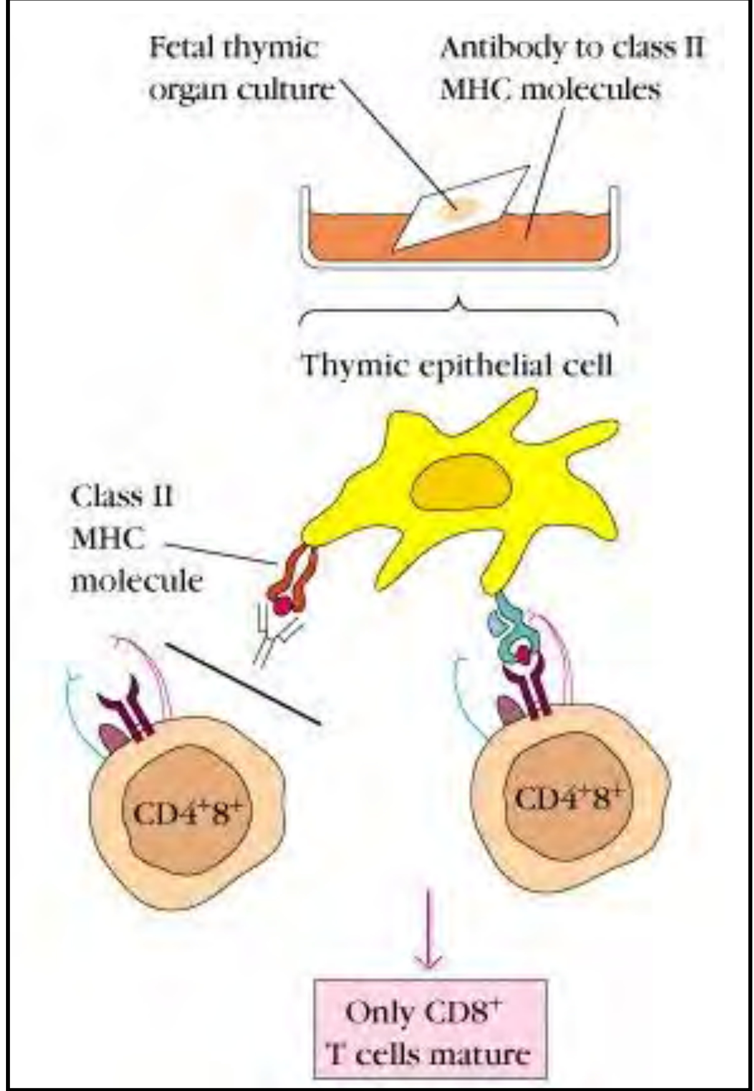
Éducation thymique :
Zone médullaire: Sélection négative

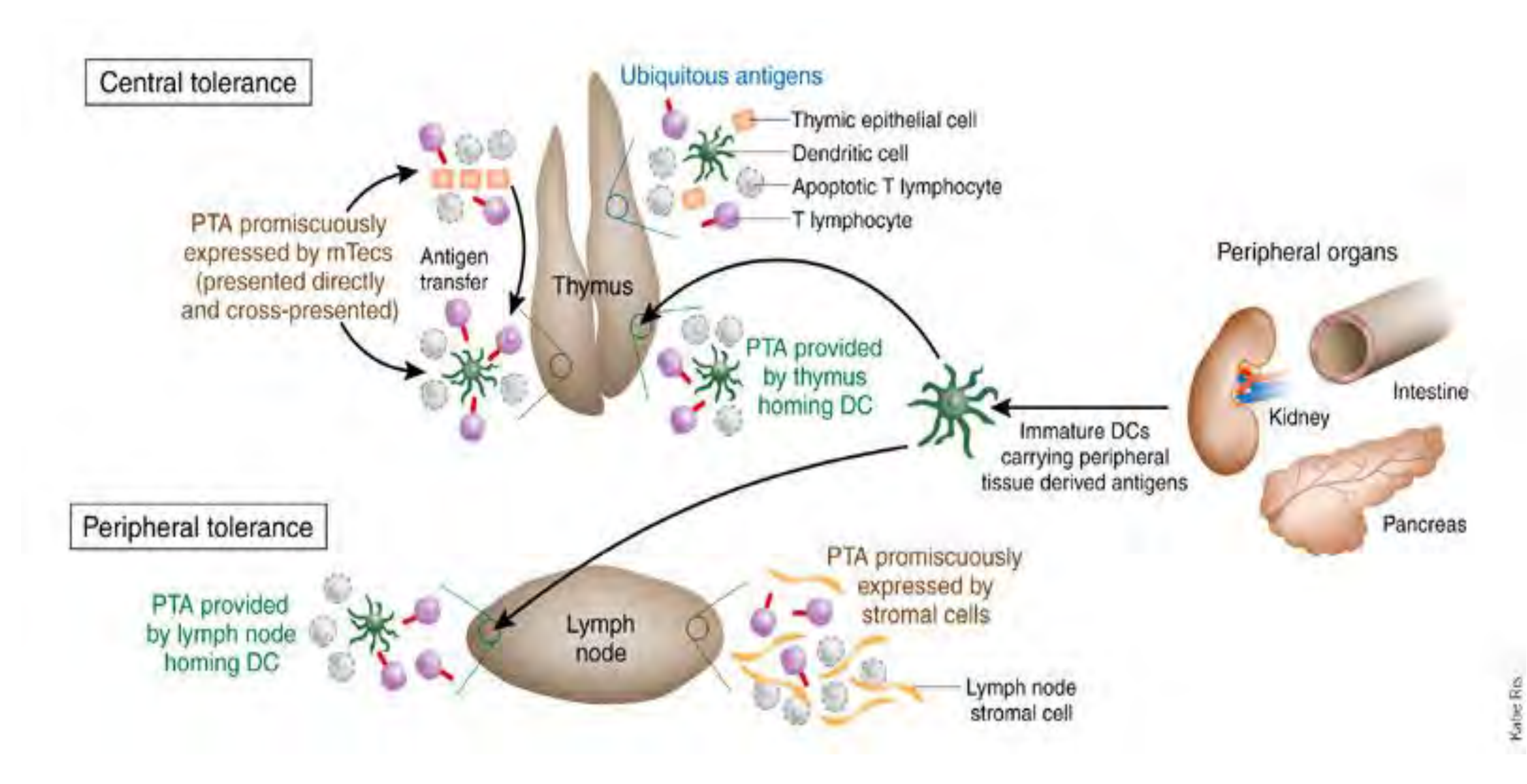


D'après http://www.whfreeman.com/kuby/

Illustration expérimentale







- PTA : **P**eriphery-restricted **T**issue **A**ntigens
- mTECs: **m**edullary **T**hymic **E**pithelial **C**ells



< 10% T sg

TCR γδ

CD4- CD8-

CD4- CD8+

Cellules cytotoxiques répertoire restreint

> 90% T sg

TCR αβ

CD4+

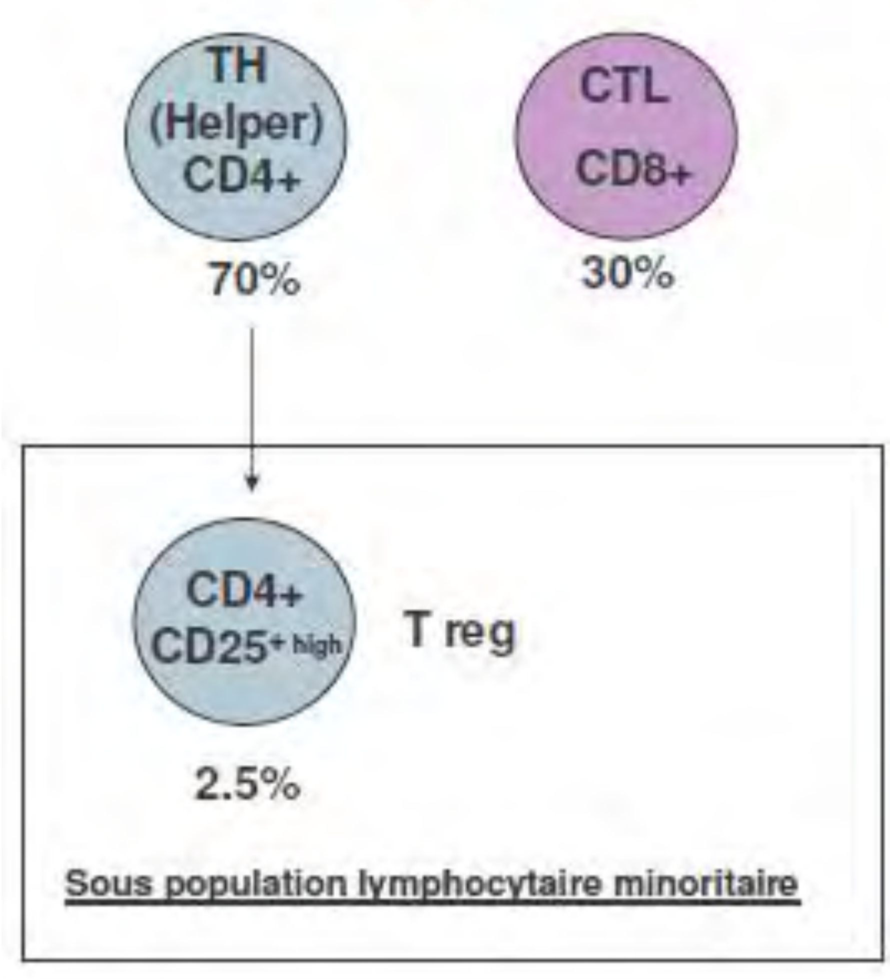
Restriction CMH cl II

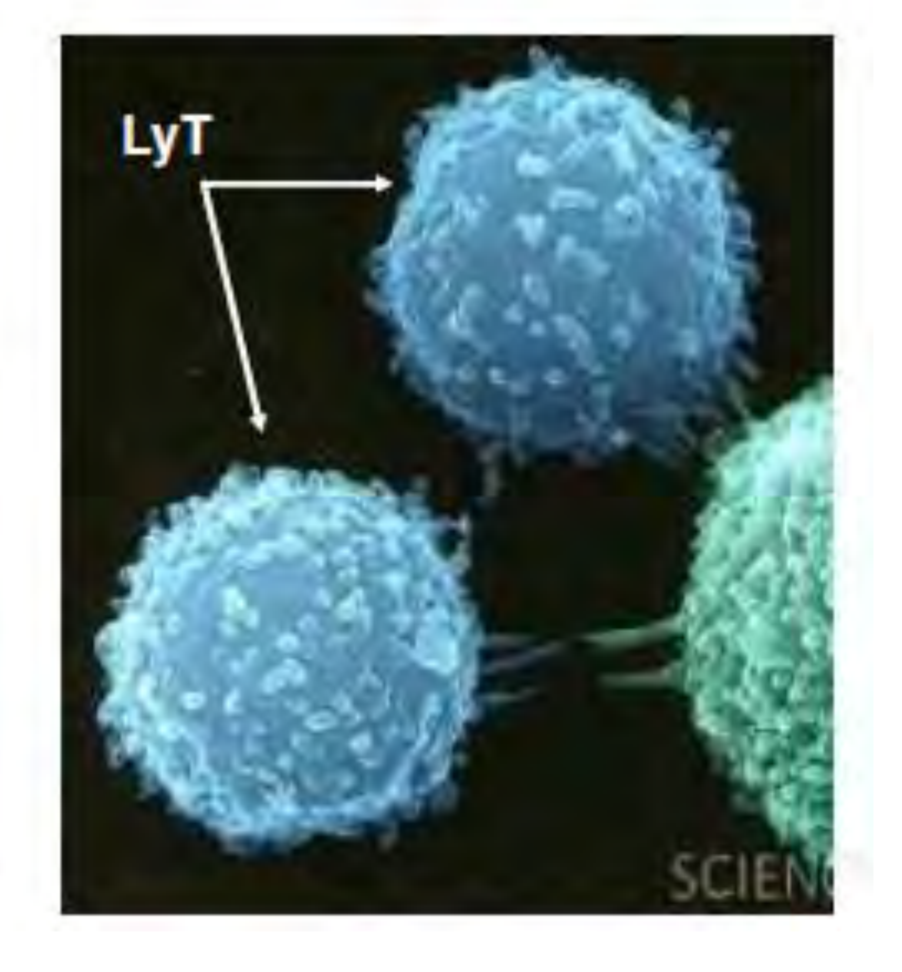
CD8+

Restriction CMH cl I

1.3 Types et sous-types

LyT: Population <u>hétérogène</u> en terme de <u>Phénotypes et de fonctions</u>





1.3 Types et sous-types

CD (Cluster of differentiation)

définition d'un Phénotype

CD45; CD3+; CD4+ (Helper) ou CD8+ (Cytotoxiques - CTL)

CD69
CD25 (sous unité α du Rc IL-2)
CD95 (FAS)
CD123 (Rc IFN-γ)
→ Marqueurs d'activation

CD56 (cytotoxicité) → Marqueurs de fonction

CD62L (L-selectine) → Marqueurs de migration

GR

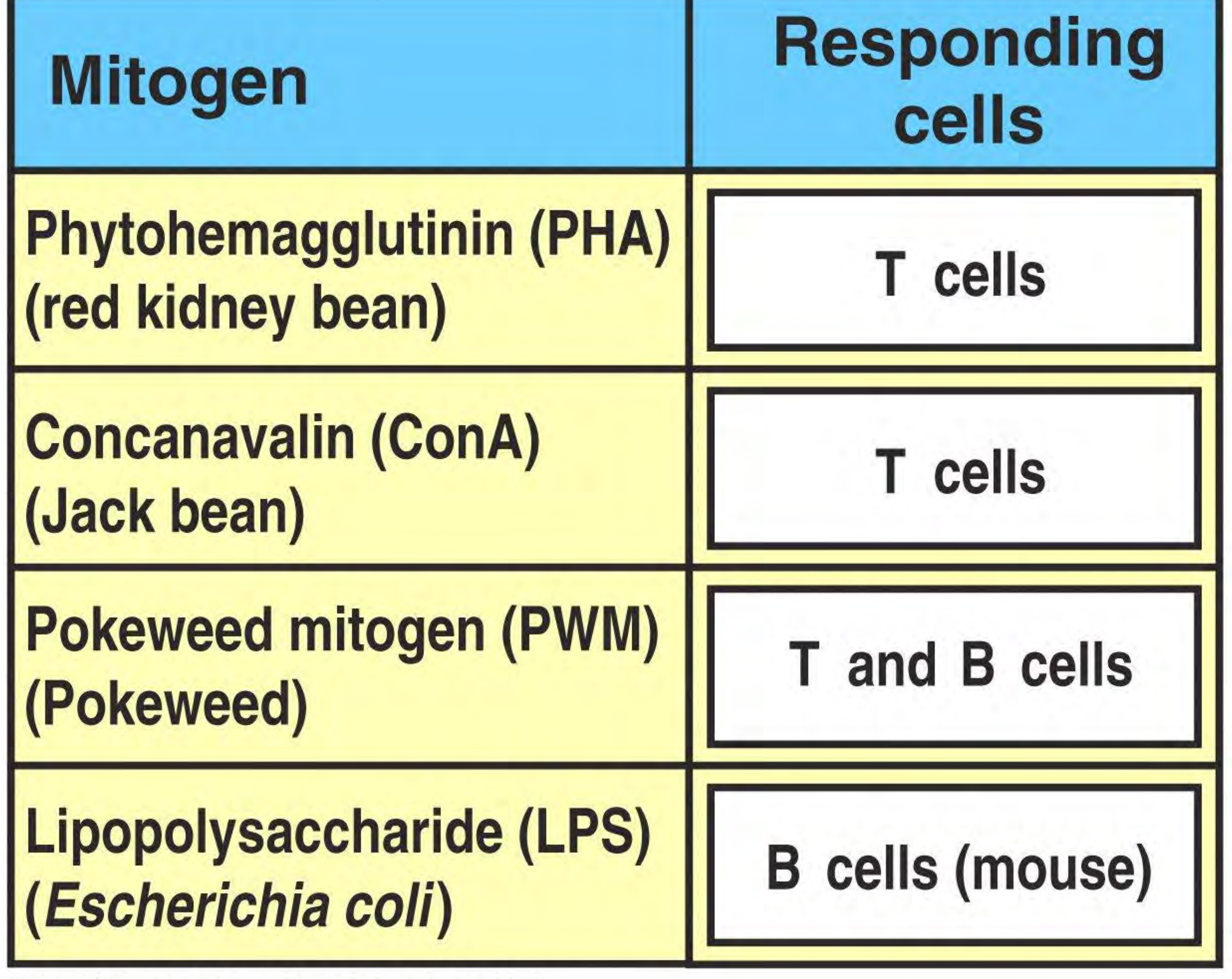
LyT

Classifications des Ly T en sous-types

Activation, maturation, fonctions (T reg, T mémoires, T helper, CTL, NKT)

Marqueurs des cellules T

TCR	récepteur à l'antigène
CD2, CD5, CD7	marqueurs de lignée T
CD3	transduction du signal
CD4	liaison MHC Cl II
CD8	liaison MHC Cl I
CD28	co-activation / B7
CD40L	co-activation / CD40
IL2R	récepteur à l'IL2
LFA1, ICAM-1	molécules d'adhésion
CD45 RA / RO	marqueur de différenciation



Mitogen	Responding cells
Phytohemagglutinin (PHA) (red kidney bean)	T cells
Concanavalin (ConA) (Jack bean)	T cells
Pokeweed mitogen (PWM) (Pokeweed)	T and B cells
Lipopolysaccharide (LPS) (*Escherichia coli*)	B cells (mouse)

Figure A-35 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

LES LYMPHOCYTES T
Ontogénèse secondaire

Activation des lymphocytes T naïfs dans les organes lymphoïdes secondaires :

3-Activation:

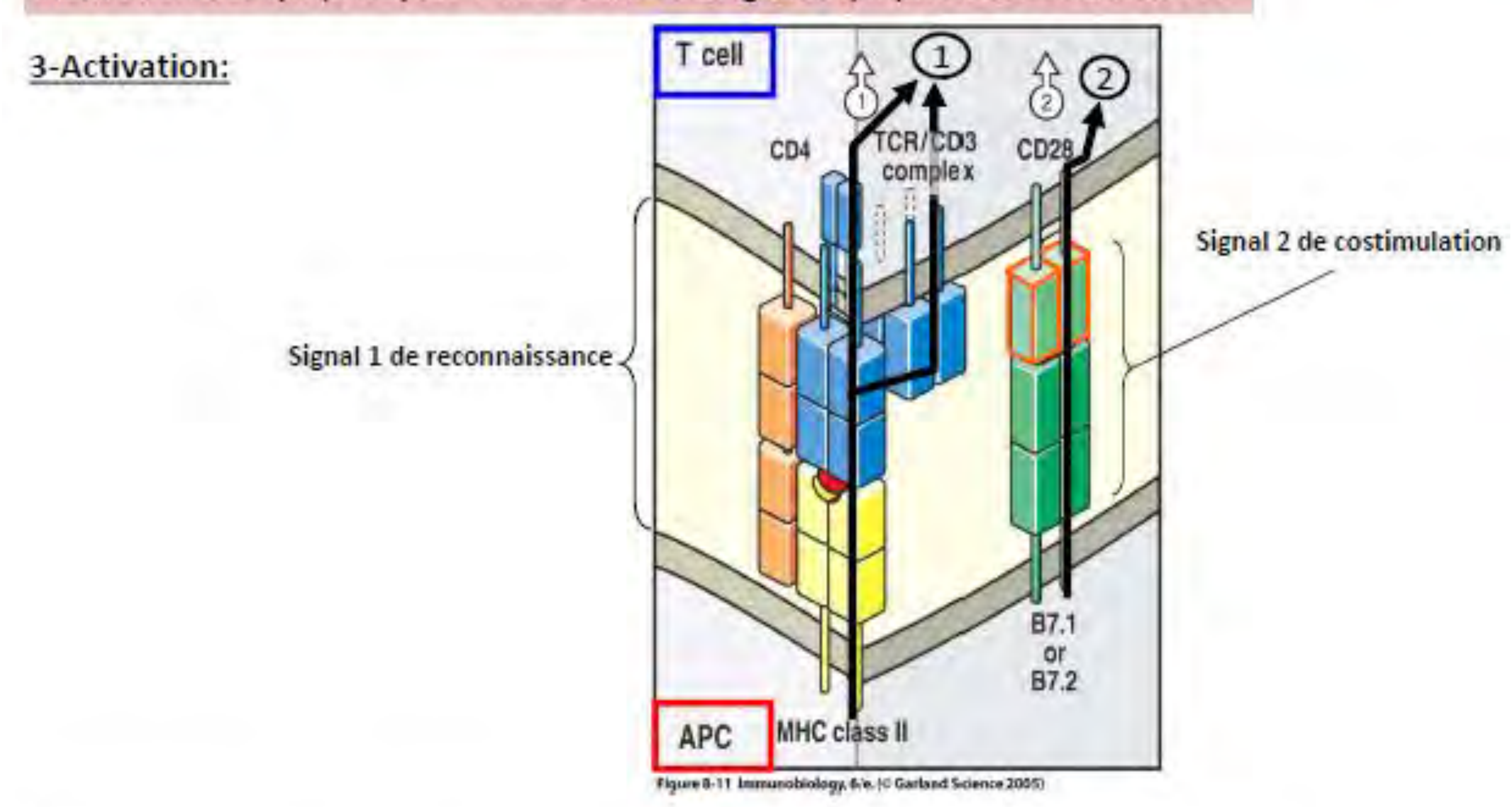


Figure 8-11 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

L'association des deux signaux est indispensable a l'activation du lymphocyte T

LES LYMPHOCYTES T
Ontogénèse secondaire

Activation des lymphocytes T naïfs dans les organes lymphoïdes secondaires :

4-Prolifération et différenciation:

- La différenciation du lymphocyte T activé donne naissance à des sous populations lymphocytaires différentes

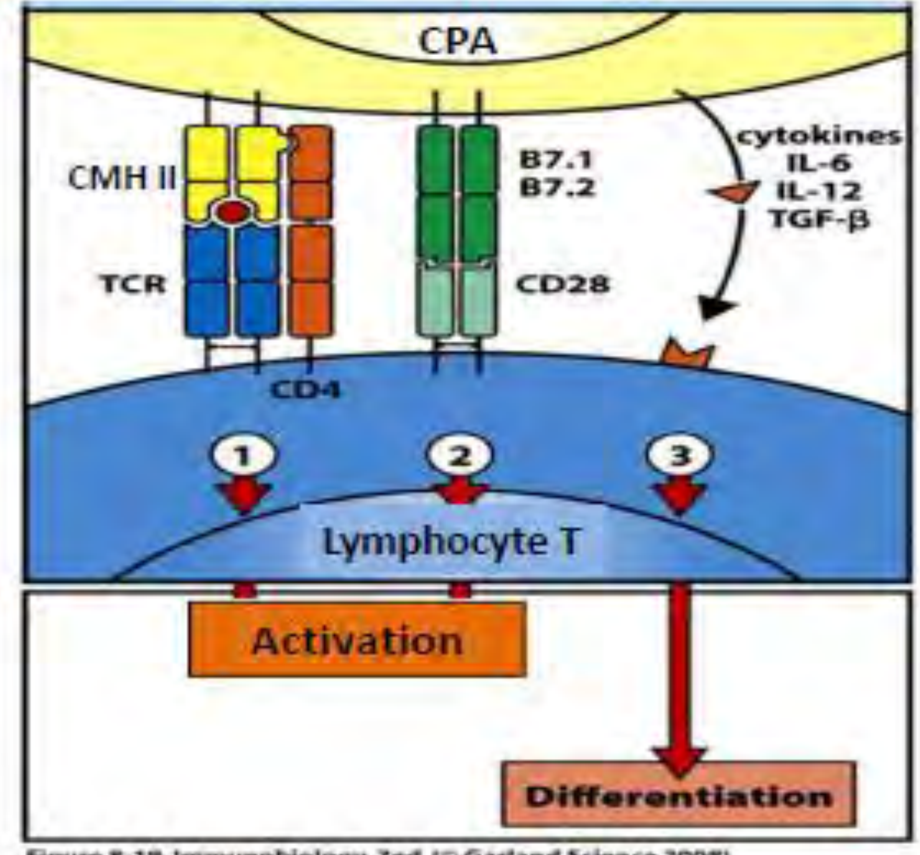


Figure 8-19 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

Le troisième signal est délivré au Ly T par les cytokines secrétées par la CPA

LES LYMPHOCYTES T
Ontogénèse secondaire

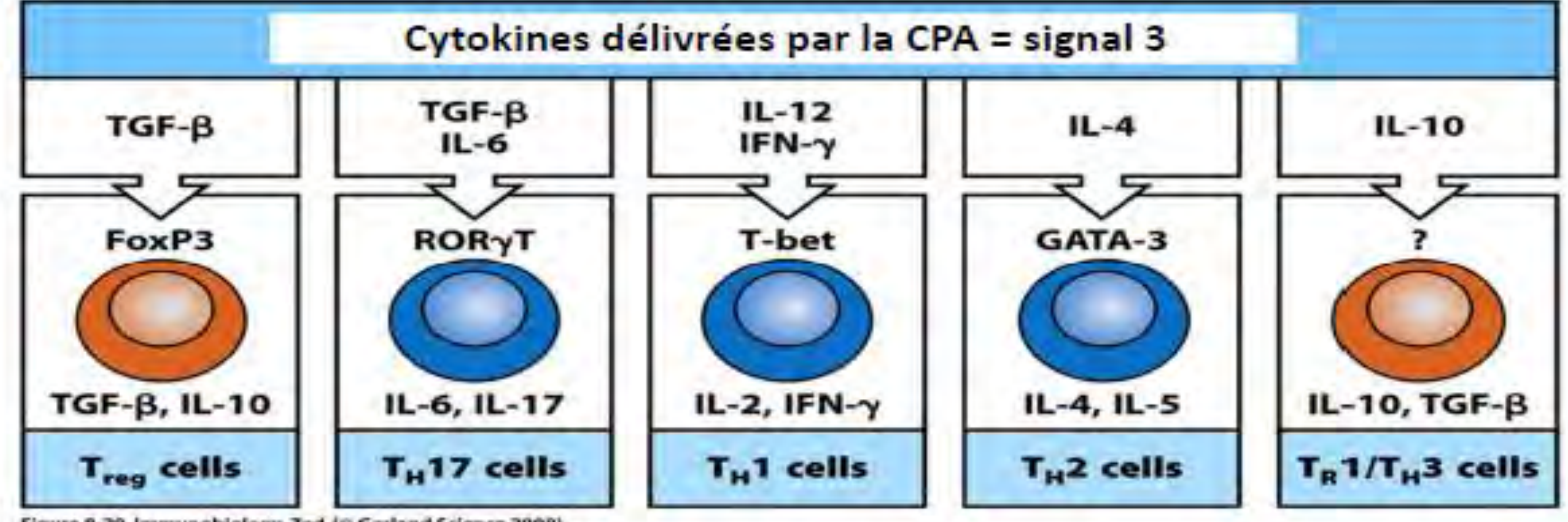


Figure 8-29 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

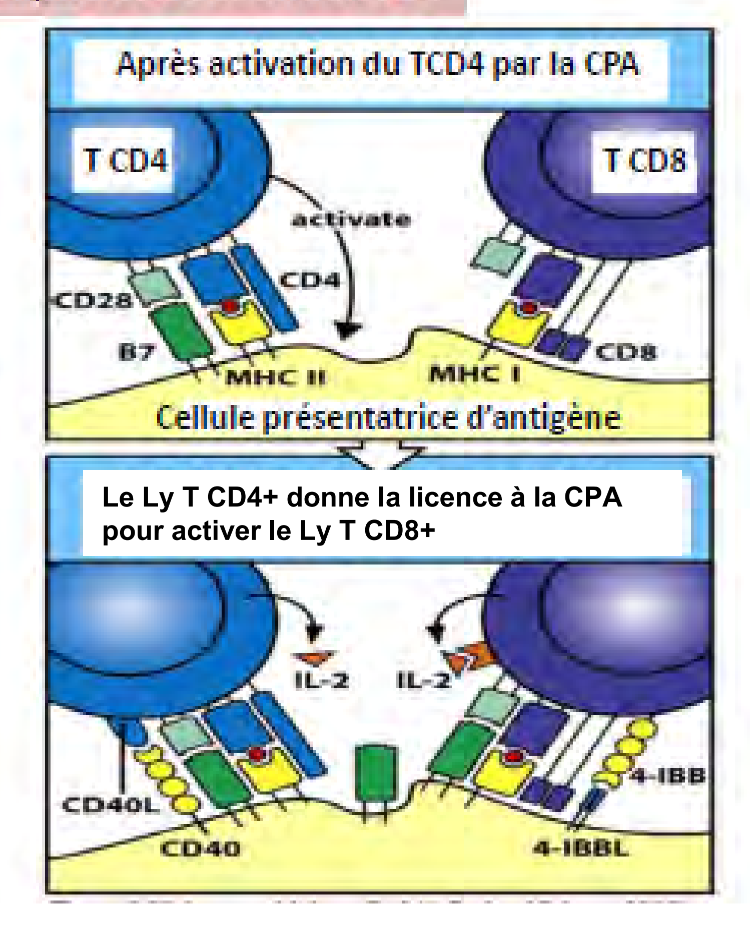
Le signal 3 détermine le devenir du lymphocyte T CD4+ en l'orientant à s'engager vers l'une ou l'autre des sous-populations sus-citées

LE LYMPHOCYTE T
Ontogénèse secondaire

Activation des lymphocytes T naïfs dans les organes lymphoïdes secondaires :

6-Activation des lymphocytaires T CD8+:

- Le lymphocyte T CD4 donne la permission à la CPA pour activer le T CD8 par un signal de costimulation CD40L-CD40.
- Une fois licenciée la CPA devient capable d'activer le T CD8 par un autre signal de costimulation délivré par les molécules de costimulation 4-IBBL/4-IBB.
- le troisième signal de prolifération des lymphocyte T CD8 est assuré par la cytokine Il-2 qui est sécrétée par le lymphocyte T CD4.
- Après son activation le T CD8 devient une CTL (lymphocyte T cytotoxique)

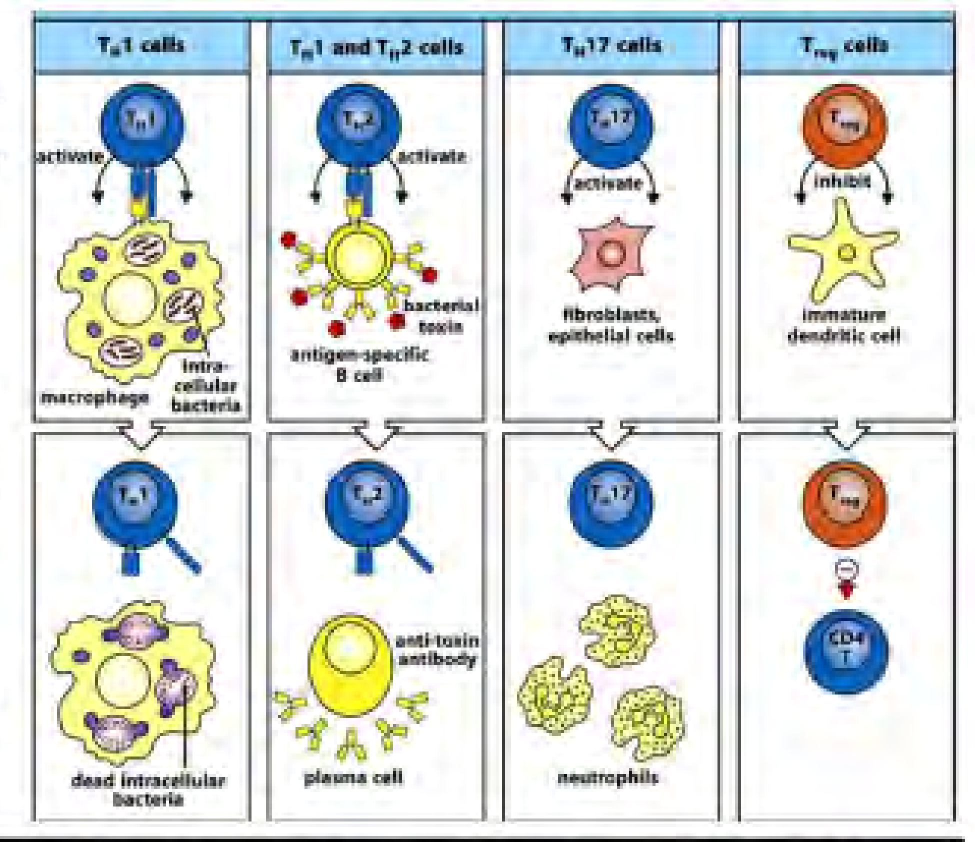


La présence du Ly T CD4+ est primordiale à l'activation du Ly T CD8+

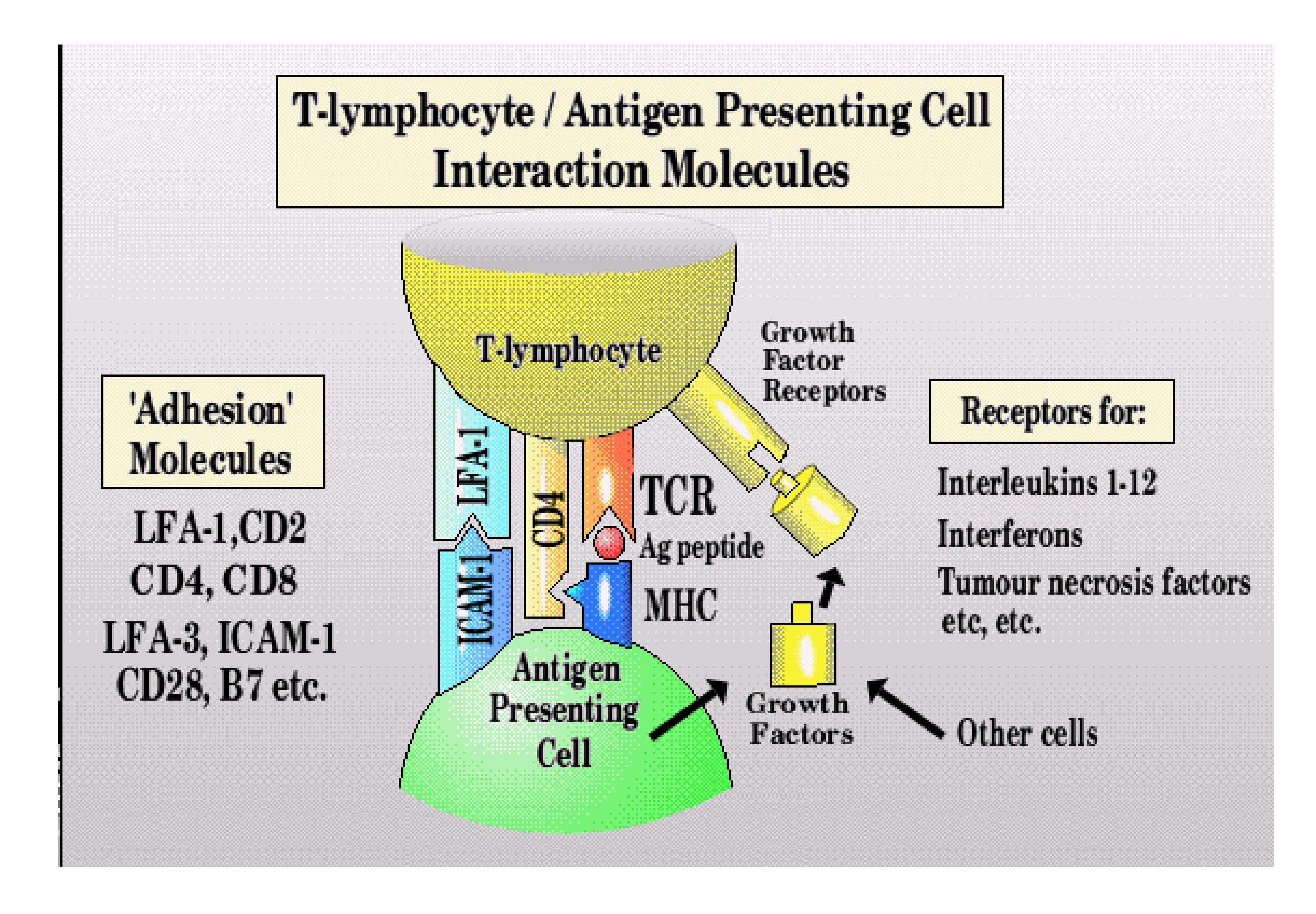
LE LYMPHOCYTE T
FONCTIONS

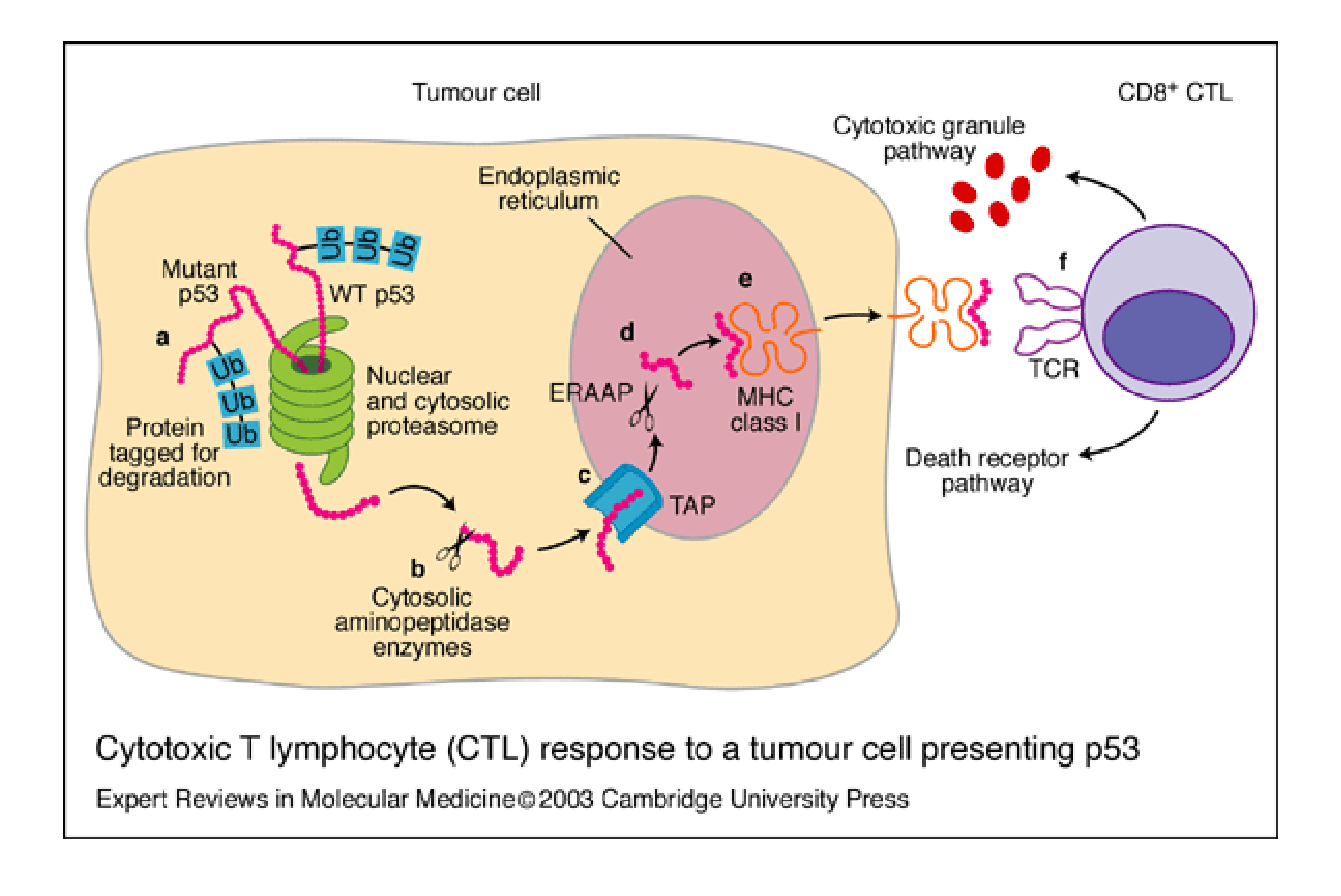
Fonction des lymphocytes T auxiliaires ou helper:

1- Les T CD4+ Th1 favorise l'activation des macrophages, la différenciation des LTCD8+ effecteurs, ainsi que l'activité microbicide des NK qui son les acteurs de l'immunité cellulaire qui agit surtout sur les germes a multiplication intra cellulaire.
2-Les T CD4+ Th2 activent les LB donc l'immunité humorale efficace sur les germes extracellulaires.
3-Les T CD4+ Th17 recrutent et activent les polynucléaires neutrophiles acteurs de la réaction inflammatoire efficace sur les germes pyogènes.
4-Les Treg contrôlent l'activation du système immunitaire par son action négative sur les lymphocytes T



Les T CD4+ Th1 et les T CD4+ Th2 se distinguent fondamentalement par le type de cytokines qu'ils sécrètent:
-Th1: IFNγ, TNFβ
-Th2: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13


T-lymphocyte / Antigen Presenting Cell
Interaction Molecules
'Adhesion' Molecules
LFA-1,CD2
CD4, CD8
LFA-3, ICAM-1
CD28, B7 etc.
T-lymphocyte
LFA-1
ICAM-1
CD4
TCR
Ag peptide
MHC
Antigen Presenting Cell
Growth Factor Receptors
Growth Factors
Receptors for:
Interleukins 1-12
Interferons
Tumour necrosis factors
etc, etc.
Other cells



Cytotoxic T lymphocyte (CTL) response to a tumour cell presenting p53

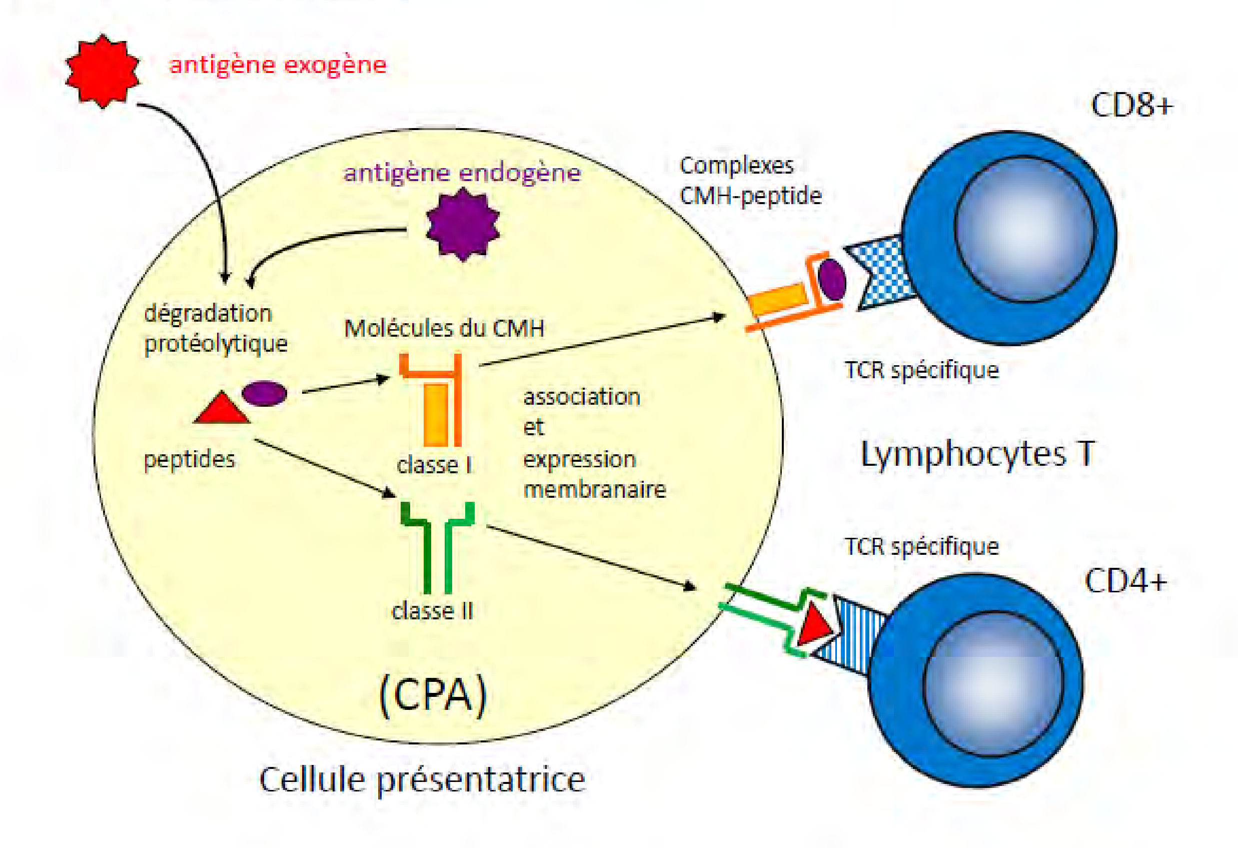
Expert Reviews in Molecular Medicine©2003 Cambridge University Press

LES LYMPHOCYTES T

ONTOGENESE secondaire

Activation des lymphocytes T naïfs dans les organes lymphoïdes secondaires :

2-Présentation antigénique:





ORGANES LYMPHOIDES PRIMAIRES
Moelle Osseuse / Thymus
PRODUCTION



Cellules naïves — sang



Via HEV

Chkines/ R chkines +++

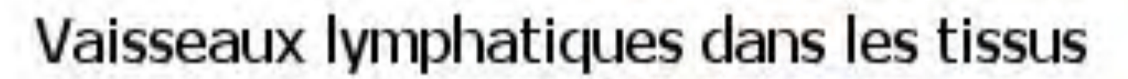
ORGANES LYMPHOIDES SECONDAIRES
Ganglions, rate, tissus lymphoïde associé aux muqueuses
ACTIVATION, DIFERENCIATION

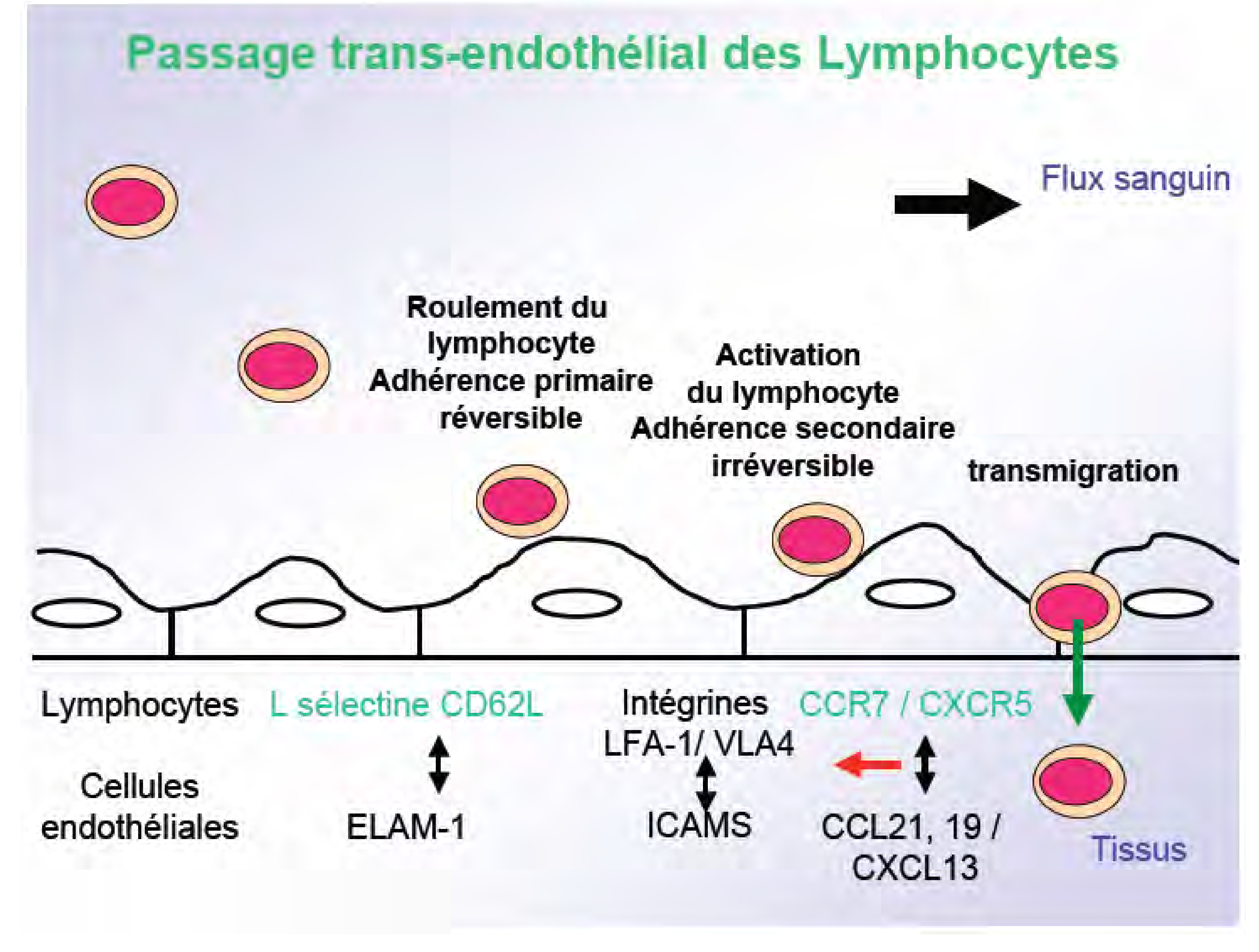


Cellules mémoires > naïves

Lymphe

ORGANES LYMPHOIDES TERTIAIRES
Lieu de l'aggression
FONCTIONS EFFECTRICES


Vaisseaux lymphatiques dans les tissus
Cellules du tissu
Capillaires lymphatiques
différents espaces
dans le tissu
Veinule
Artérioles
Liquide
lymphatique
Vaisseaux
lymphatiques


Passage trans-endothélial des Lymphocytes
Flux sanguin
Roulement du lymphocyte Adhérence primaire réversible
Activation du lymphocyte Adhérence secondaire irréversible
transmigration
Lymphocytes
L sélectine CD62L
Intégrines LFA-1/ VLA4
CCR7 / CXCR5
Cellules endothéliales
ELAM-1
ICAMS
CCL21, 19 / CXCL13
Tissus

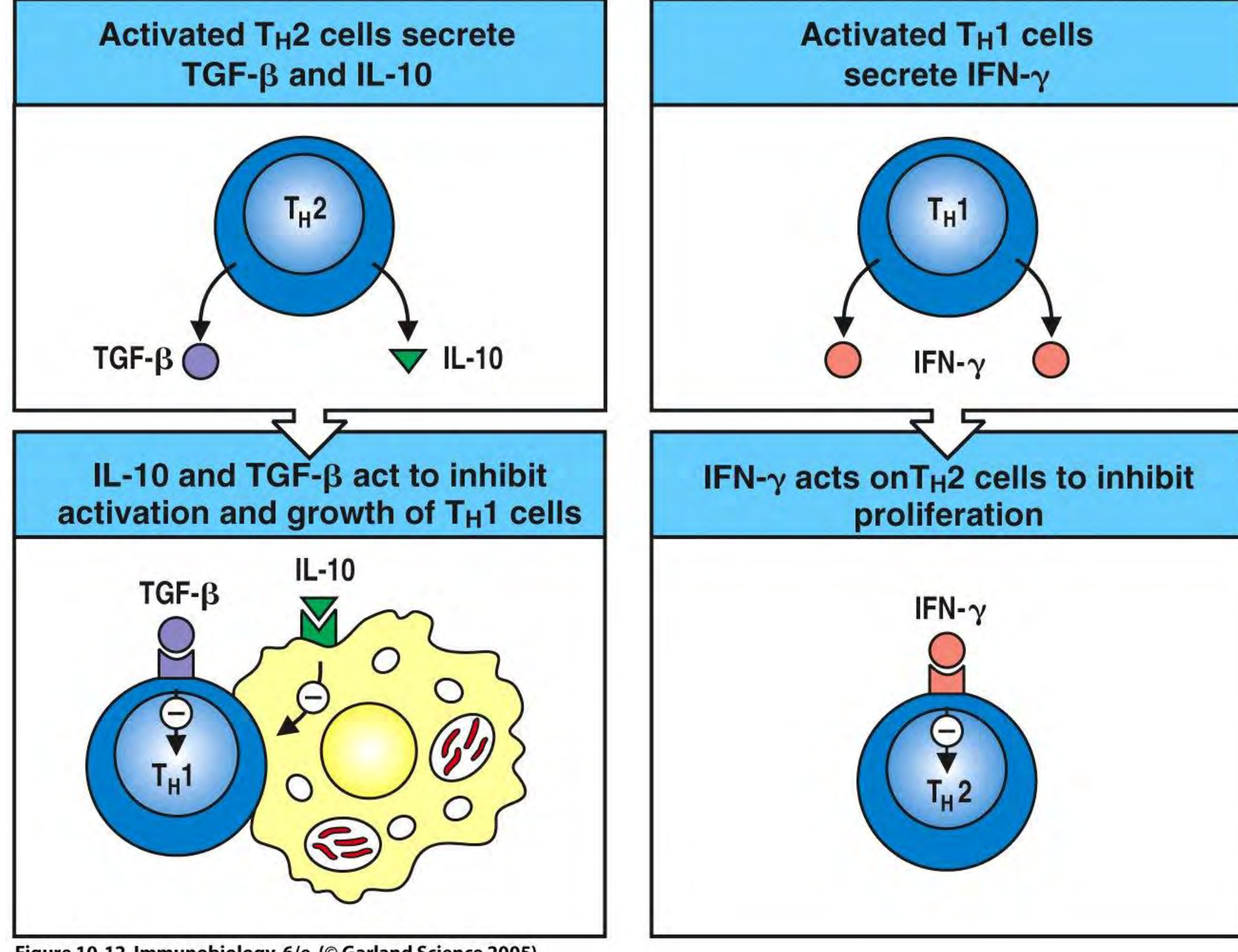
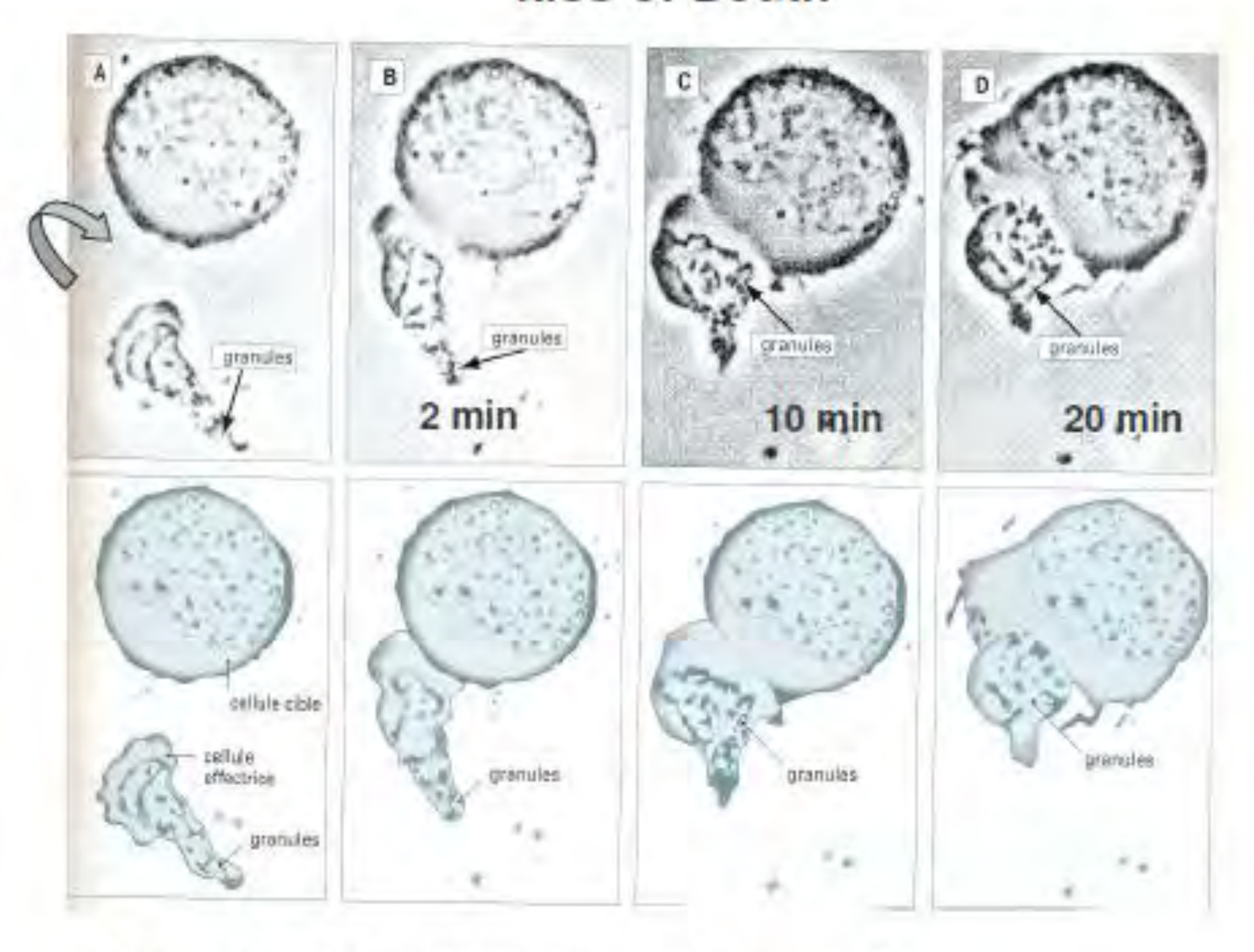


Figure 10-12 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

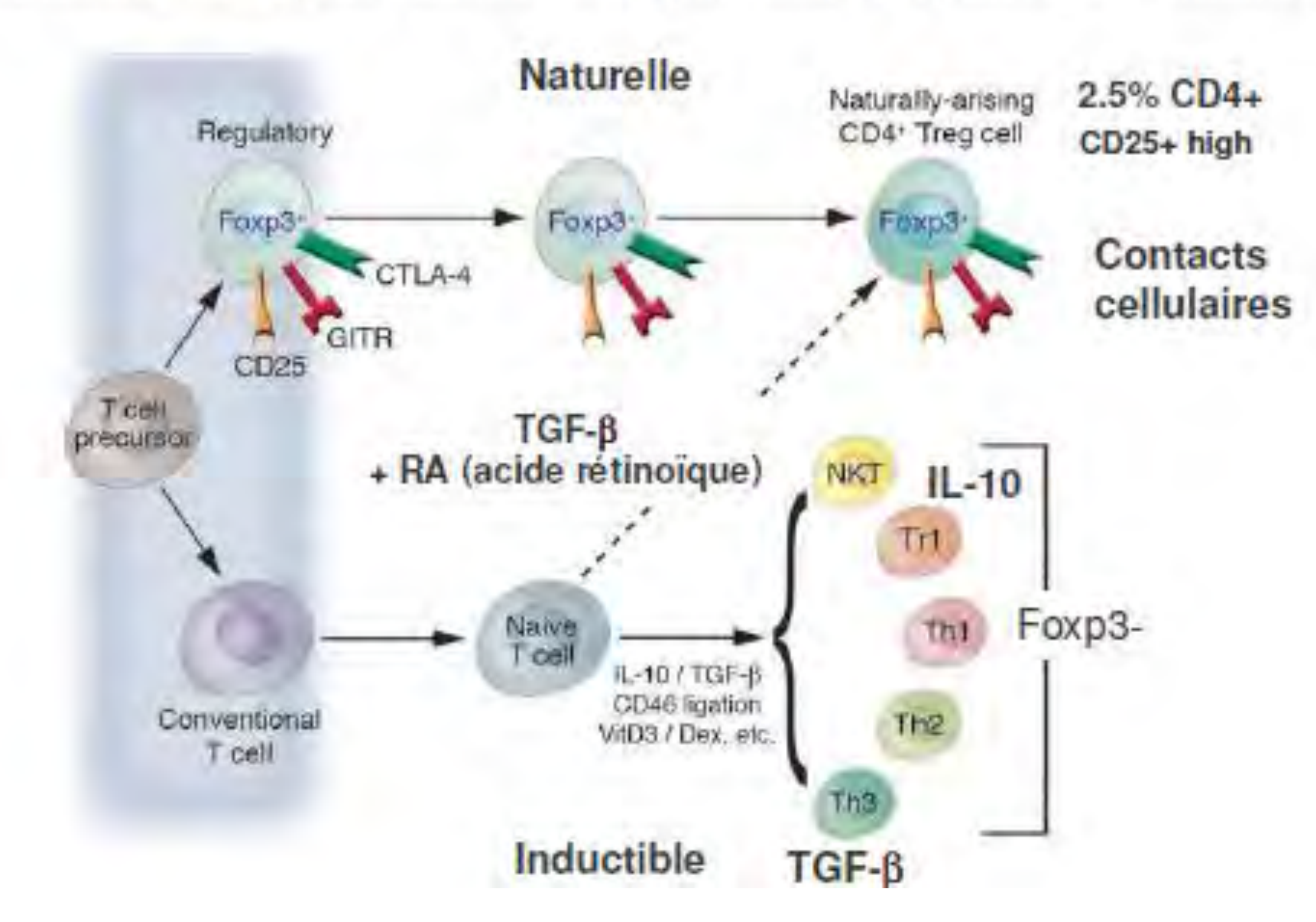
"kiss of Death "

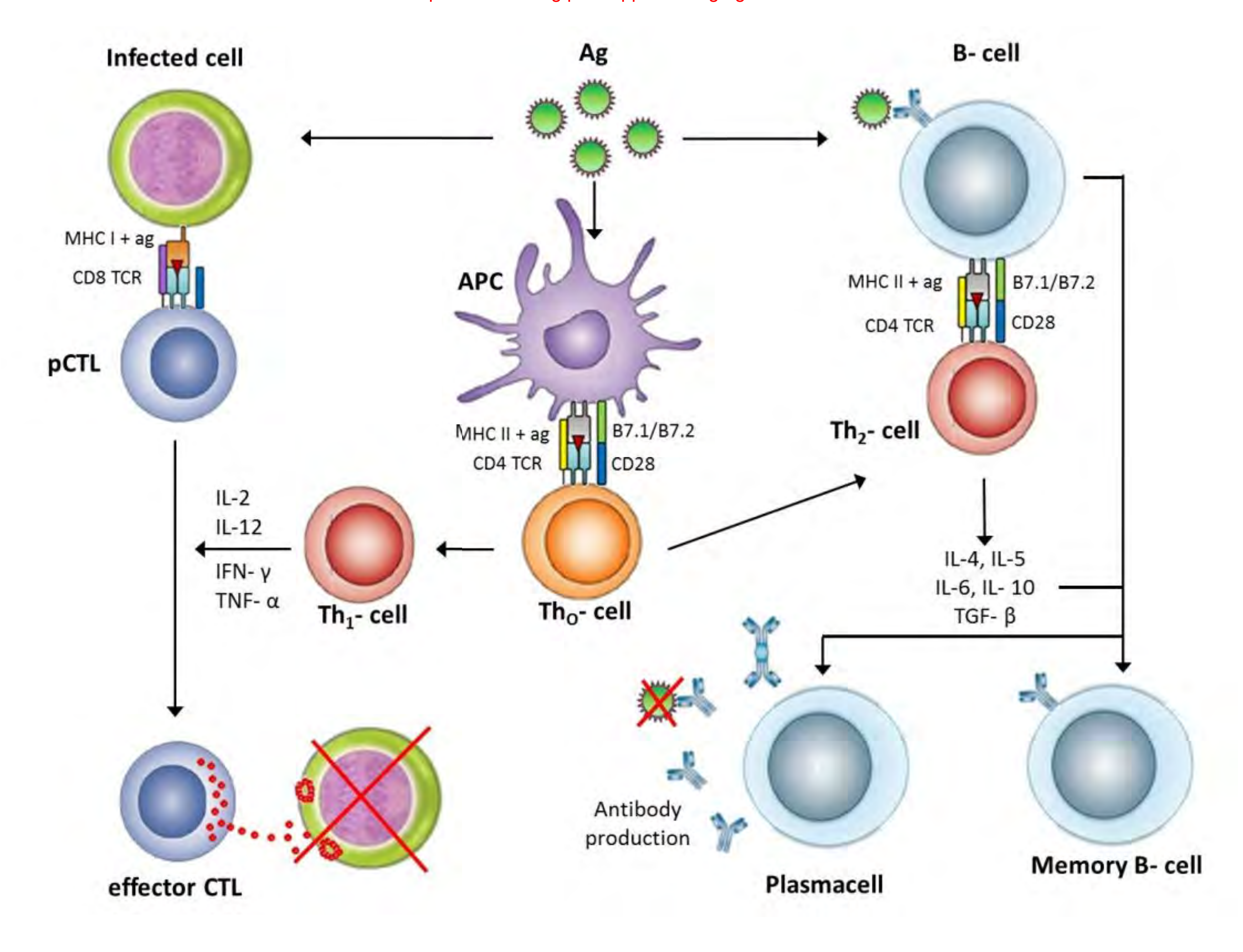


Granzyme: "Granule-associated enzymes"

Cellules T régulatrices (T reg)

Les cellules T régulatrices appartiennent à un système régulateur complexe qui fait intervenir de nombreux types cellulaires et qui a pour fonction d'éviter le débordement d'une réponse immune ou la génération de réponses auto-immunes.




Infected cell
Ag
B- cell
MHC I + ag
CD8 TCR
pCTL
APC
MHC II + ag
B7.1/B7.2
CD4 TCR
CD28
Th2- cell
MHC II + ag
B7.1/B7.2
CD4 TCR
CD28
IL-2
IL-12
IFN- γ
TNF- α
Th1- cell
Tho- cell
IL-4, IL-5
IL-6, IL- 10
TGF- β
effector CTL
Antibody production
Plasmacell
Memory B- cell

La génération d'un <u>REPERTOIRE</u> de LyT matures spécifiques contre des antigènes étrangers va dépendre de la <u>faible reconnaissance</u> des antigènes du « soi » dans le thymus.



Syndrome de DiGeorge

Syndrome congénital lié à l'absence du thymus et des parathyroïdes causant l'affaiblissement de l'immunité cellulaire.

Défaut de développement des Ly T
Présence de LyT immatures
Présence de Ly T matures "non conventionnels"
Anomalie de la réponse Ly B

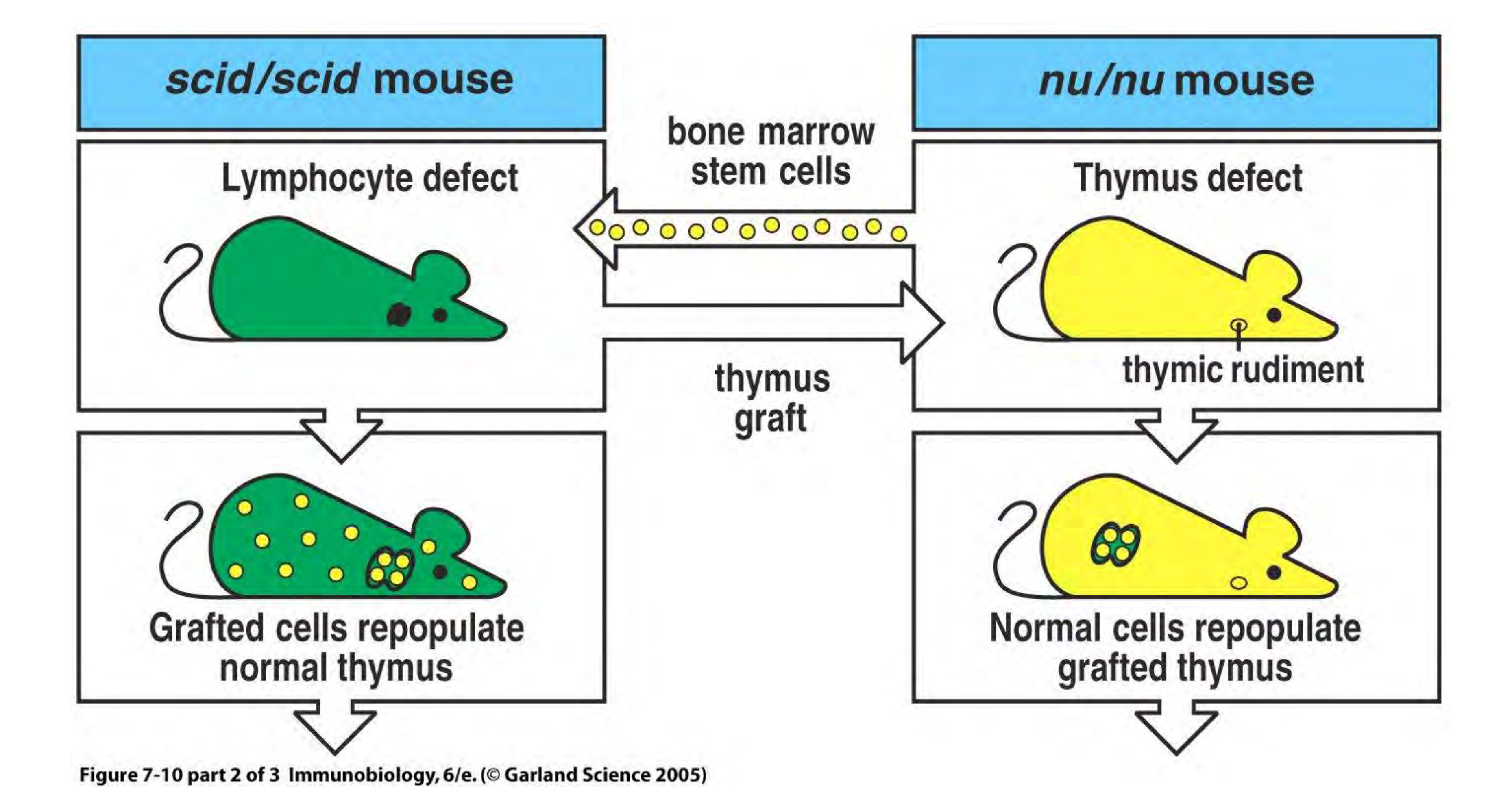


Figure 7-10 part 2 of 3 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

NUMERATION DES LT CD4+/CD8+

Immunofluorescence à l'aide d'Acm anti-CD4 ou CD8

2 phases

1) marquage

sang total

10-20 min — Ac anti-CD4, Anti-CD8 couplés à des fluorochromes anti-CD4-FITC, anti-CD8-PE

10-20 min — lyse des hématies

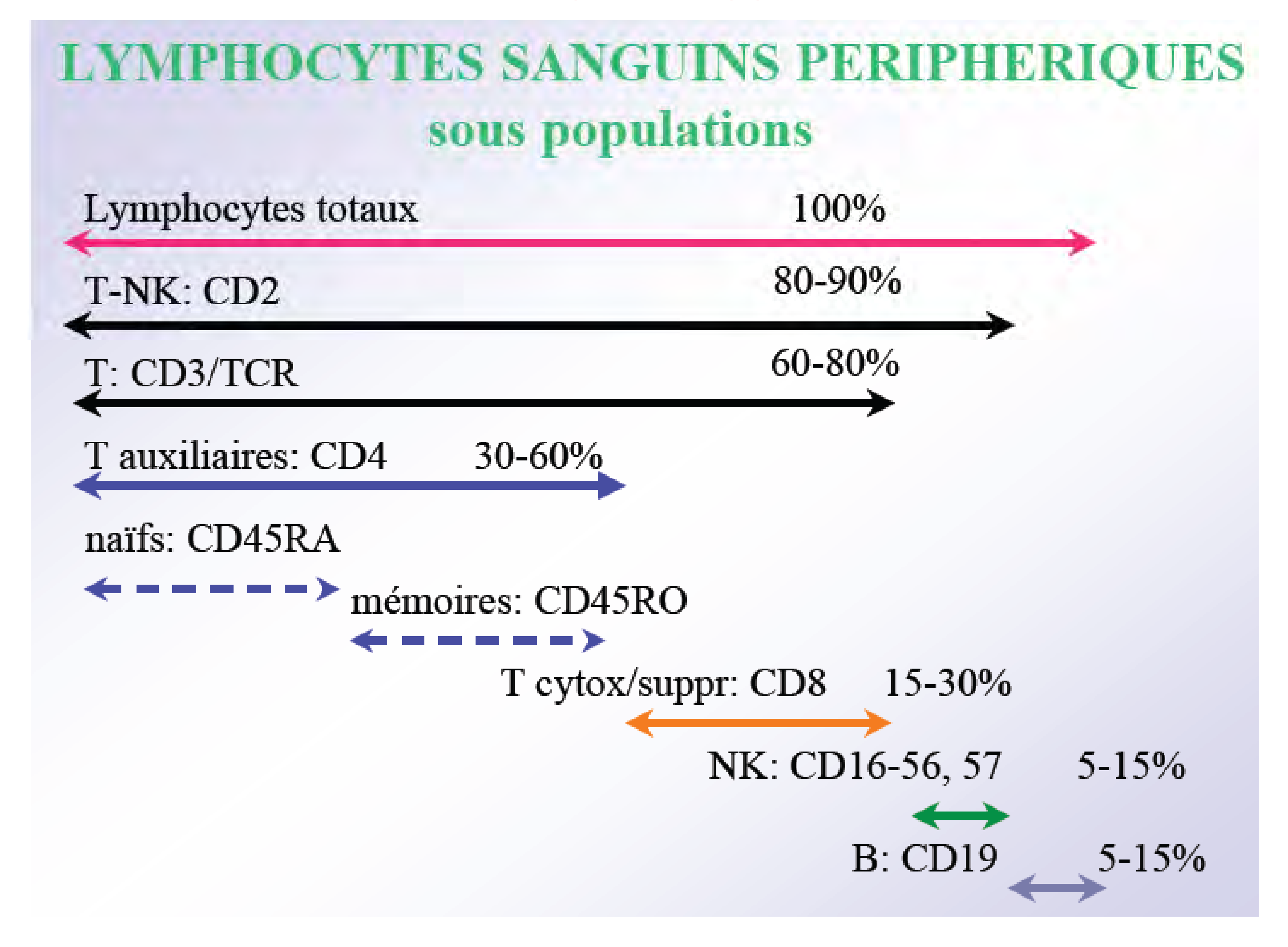
2) analyse

cytomètre sur 10,000 cellules

1 à 3 min/prélèvement

30 min-1 heure

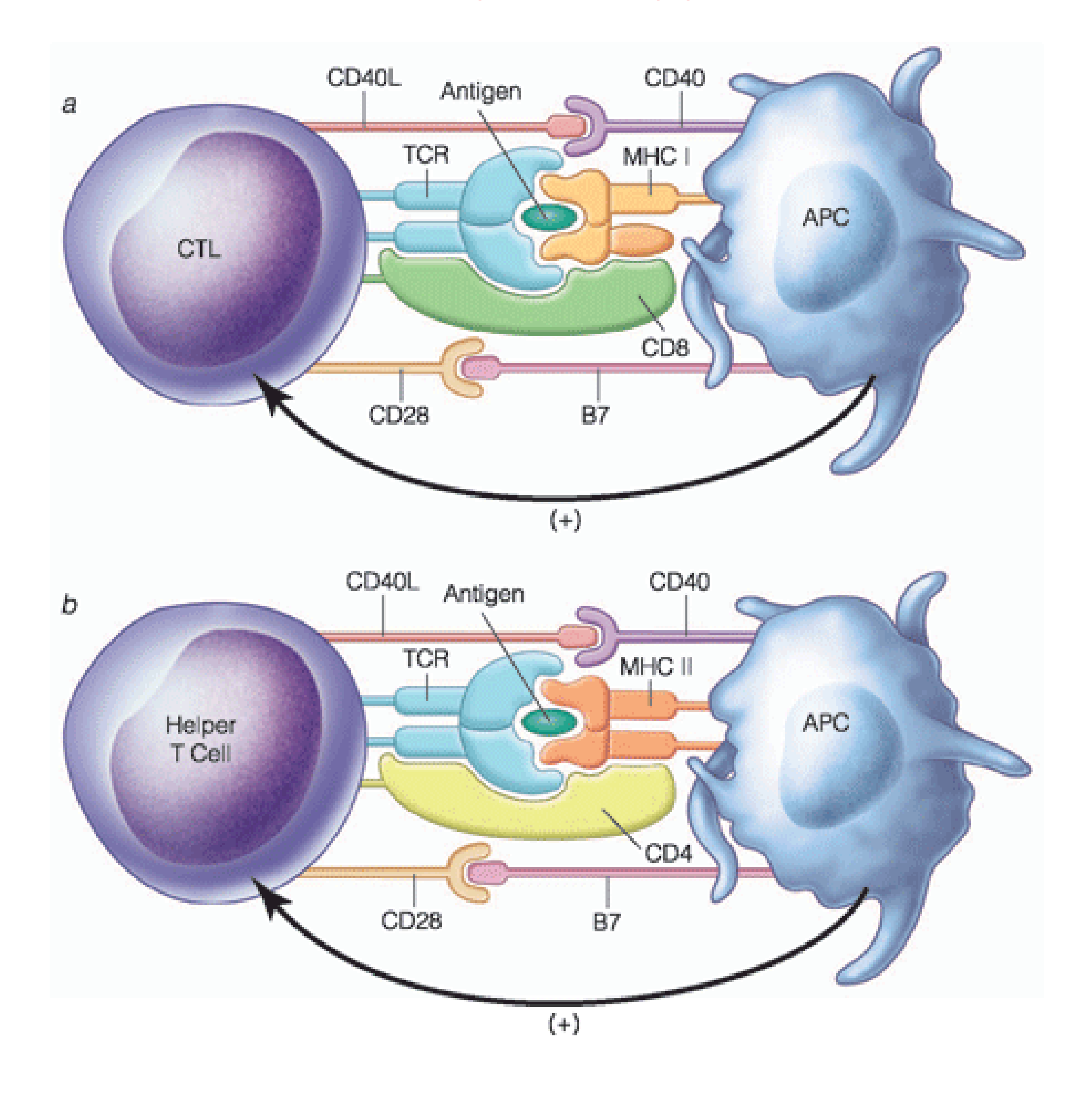
40-50 prélèvements/j

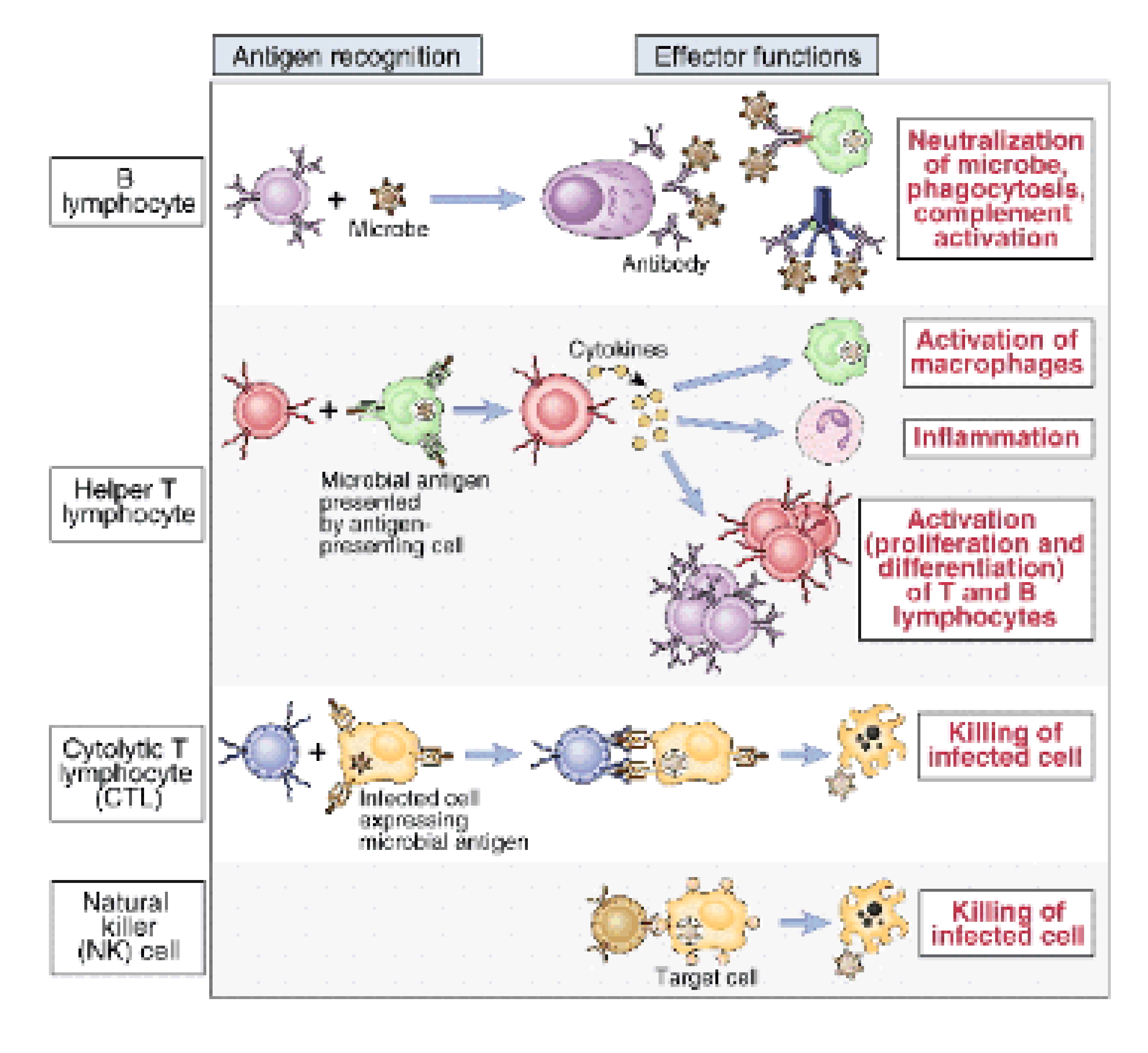

LYMPHOCYTES SANGUINS PERIPHERIQUES
sous populations
Lymphocytes totaux 100%
T-NK: CD2 80-90%
T: CD3/TCR 60-80%
T auxiliaires: CD4 30-60%
naïfs: CD45RA
mémoires: CD45RO
T cytox/suppr: CD8 15-30%
NK: CD16-56, 57 5-15%
B: CD19 5-15%

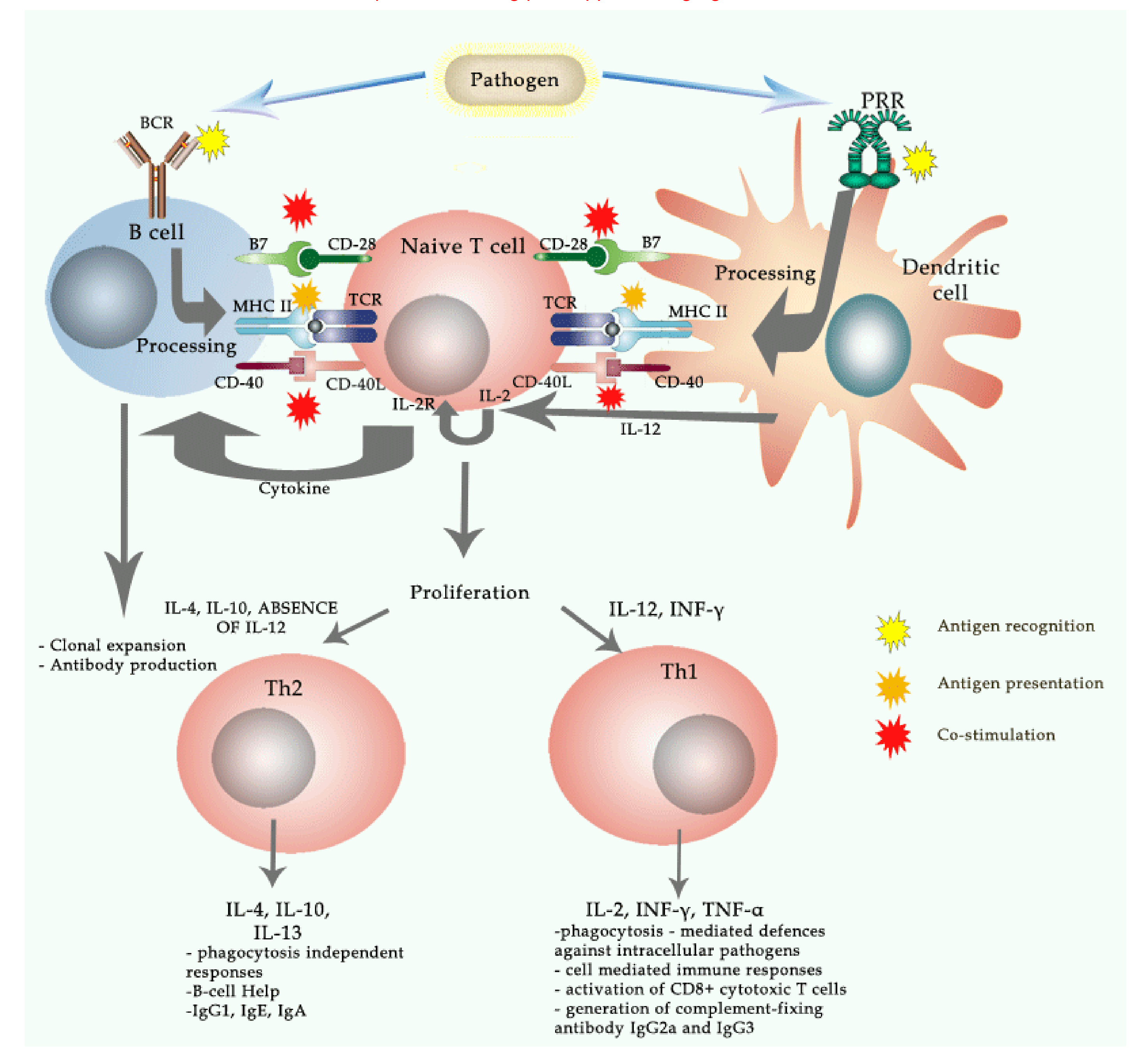

شكراً
MERCI!
THANK YOU!
FRAPAR.

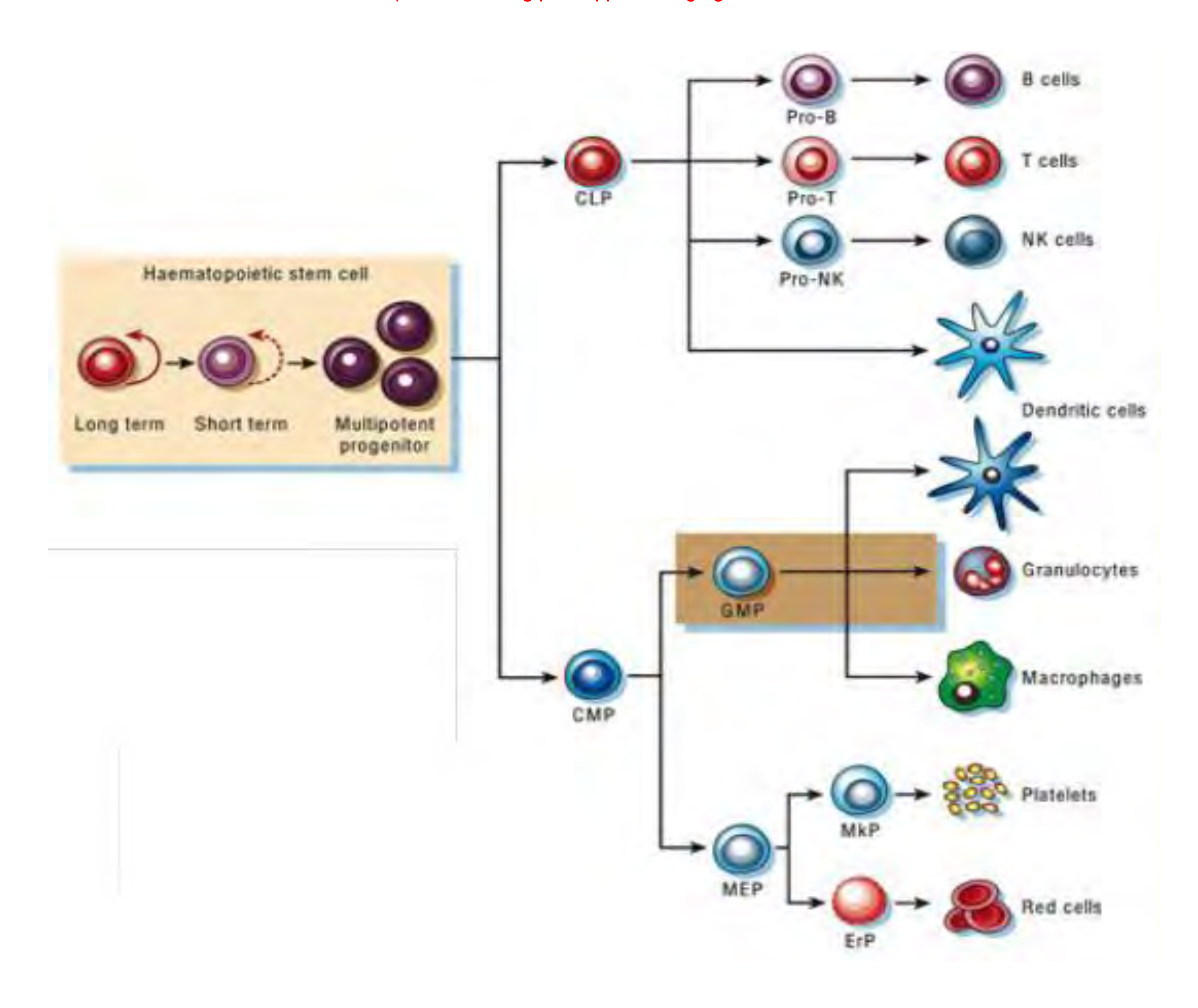





a
CD40L
Antigen
CD40
TCR
MHC I
CTL
APC
CD8
CD28
B7
(+)
b
CD40L
Antigen
CD40
TCR
MHC II
Helper
T Cell
APC
CD4
CD28
B7
(+)


Antigen recognition
Effector functions
B lymphocyte
Microbe
Antibody
Neutralization of microbe, phagocytosis, complement activation
Helper T lymphocyte
Cytokines
Microbial antigen presented by antigen-presenting cell
Activation of macrophages
Inflammation
Activation (proliferation and differentiation) of T and B lymphocytes
Cytolytic T lymphocyte (CTL)
Infected cell expressing microbial antigen
Killing of infected cell
Natural killer (NK) cell
Target cell
Killing of infected cell


Pathogen
BCR
PRR
B cell
B7
CD-28
Naive T cell
CD-28
B7
Processing
Dendritic cell
MHC II
TCR
TCR
MHC II
Processing
CD-40
CD-40L
CD-40L
CD-40
IL-2R
IL-2
IL-12
Cytokine
Proliferation
IL-4, IL-10, ABSENCE OF IL-12
IL-12, INF-γ
- Clonal expansion
- Antibody production
Th2
Th1
Antigen recognition
Antigen presentation
Co-stimulation
IL-4, IL-10, IL-13
- phagocytosis independent responses
-B-cell Help
-IgG1, IgE, IgA
IL-2, INF-γ, TNF-α
-phagocytosis - mediated defences against intracellular pathogens
- cell mediated immune responses
- activation of CD8+ cytotoxic T cells
- generation of complement-fixing antibody IgG2a and IgG3


Haematopoietic stem cell
Long term
Short term
Multipotent progenitor
CLP
CMP
Pro-B
Pro-T
Pro-NK
B cells
T cells
NK cells
Dendritic cells
GMP
Granulocytes
Macrophages
MEP
MkP
ErP
Platelets
Red cells